

**Untersuchungen über den
Nephrogenen Diabetes Insipidus**

Gerhard Gambihler

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Untersuchungen über den
Nephrogenen Diabetes Insipidus**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Gambihler
aus Hergensweiler bei Lindau

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. E. BUCHBORN

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. H. SCHWIEGK

Dekan: Professor Dr. Dr. med. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.61



MEINER FRAU GEWIDMET

DISPOSITION

A. EINLEITUNG

- I. Die Definition des Diabetes insipidus
 1. Der zentrale oder neurohypophysäre Diabetes insipidus
 2. Der nephrogene Diabetes insipidus
- II. Die erste Beschreibung des nephrogenen Diabetes insipidus

B. DIE PHYSIOLOGIE DES WASSERHAUSHALTES, DIE PATHOGENESE UND PATHOPHYSIOLOGIE BEIM NEPHROGENEN DIABETES INSIPIDUS

- I. Die Physiologie des Wasserhaushaltes
 1. Die Bildung von ADH in der Neurohypophyse
 2. Die biochemische Struktur von ADH
 3. Die Bedeutung von ADH für die endokrine Regulation des Wasserhaushaltes
 4. Der physiologische Diabetes insipidus beim Säugling
- II. Die Pathogenese des nephrogenen Diabetes insipidus
 1. Der Nachweis von ADH beim nephrogenen Diabetes insipidus
 2. Zur Frage der vorzeitigen ADH - Inaktivierung beim nephrogenen Diabetes insipidus
 3. Die ADH - Refraktärität der Niere
- III. Die Pathophysiologie des nephrogenen Diabetes insipidus
 1. Die Hydropenie
 2. Die Hyperosmolarität
 3. Die Folgen der Hyperosmolarität

C. LITERATURÜBERSICHT - HEREDITÄT

- I. Zusammenstellung der publizierten Fälle
- II. Der Erbgang des nephrogenen Diabetes insipidus
 1. Die rezessiv-geschlechtsgebundene Erbform
 - a) symptomfreie, heterozygote Konduktorinnen
 - b) heterozygote Konduktorinnen mit Teilmanifestation
 2. Die dominante Erbform
 3. Die sporadischen Fälle
 4. Der nephrogene Diabetes insipidus während der Gravidität

D. EIGENE FÄLLE UND BEARBEITETE KRANKENGESCHICHTEN

- I. Kasuistik
 1. Familie R
 2. Familie K
 3. Familie F
 4. Familie D

- 5. Familie B
- 6. Sporadischer Fall P
- II. Spezielle Untersuchungen zur Diagnose
 - 1. Befunde von ADH im Plasma
 - 2. Untersuchungen zum Nachweis der ADH-Refraktärität im distalen Nephron
 - a) ADH-Test
 - b) Clearance-Untersuchungen im distalen Nephron
- III. Zur Differentialdiagnose
 - 1. Der zentrale Diabetes insipidus
 - 2. Die psychogene Polydipsie
 - 3. Polydipsie und Polyurie bei renalen Erkrankungen
 - a) hereditäre Erkrankungen
 - b) erworbene Erkrankungen

E. DISKUSSION

- I. Der Erbgang unter spezieller Berücksichtigung der Manifestation bei heterozygoten Genträgerinnen
- II. Die ersten Zeichen des nephrogenen Diabetes insipidus beim Säugling und deren Fehldiagnosen
- III. Die psychosomatische Entwicklung der Hemizygoten im Säuglings-, Kindes- und jugendlichen Alter und die Prognose
- IV. Die Behandlung
 - 1. im Säuglings- und Kleinkindesalter
 - a) bei herabgesetztem Trinkbedürfnis
 - b) bei vorhandenem Trinkbedürfnis
 - 2. beim Erwachsenen

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATURVERZEICHNIS

I. DIE DEFINITION DES DIABETES INSIPIDUS

Nach heutiger Kenntnis stellt der Begriff "Diabetes insipidus" eine Bezeichnung für zwei dem klinischen Bild nach sehr ähnliche Krankheitsbilder dar, die jedoch in der Pathogenese grundverschieden sind.

1. Der zentrale oder neurohypophysäre Diabetes insipidus ist zurückzuführen auf fehlende oder ungenügende ADH-Produktion oder -Ausschüttung.
2. Beim nephrogenen Diabetes insipidus hingegen ist, wie noch eingehend ausgeführt wird, die ADH-Produktion und -Ausschüttung nicht gestört, sondern es besteht eine ADH-Refraktärität im distalen Nephron. Beiden Krankheitsbildern ist das Unvermögen der Harnkonzentrierung gemeinsam. Die Kranken können selbst nach mehrstündigen Durstperioden keinen konzentrierten Urin ausscheiden. Sie müssen, um sich gegen eine Hydropenie zu schützen, grosse Flüssigkeitsmengen trinken. Entsprechend finden sich bei beiden Krankheitsbildern als Leitsymptome Polyurie und Polydipsie. Abgesehen vom idiopathischen und symptomatischen, erworbenen Diabetes insipidus haben die zentrale und die renale Form noch das Kriterium der Heredität gemeinsam.

II. DIE ERSTE BESCHREIBUNG DES NEPHROGENEN DIABETES INSIPIDUS

Der Schwede FORSSMAN (44) hat im Jahre 1942 den nephrogenen Diabetes insipidus von der zentralen Form abgrenzen können. Bei seinen genetischen Arbeiten über den erblichen zentralen Diabetes insipidus ist er auf eine Familie mit acht eindeutig an Diabetes insipidus erkrankten Männern gestossen, von denen er drei mit Pitressin (ADH) testete. Es fiel ihm sofort auf, dass alle drei Probanden nach der Injektion von Pitressin keine Harnkonzentrierung zeigten. Im Jahre 1945 stellte FORSSMAN (45) die Hypothese auf, dass die 1942 von ihm beschriebenen und zwischenzeitlich erweiterten Fälle eine Mutation des an das X-Chromosom gebundenen Gens für den erblichen Diabetes insipidus darstellen.

WARING (98) hat 1945 unabhängig von der FORSSMANschen Entdeckung in Amerika das Krankheitsbild beschrieben. Er bezeichnete das Erleiden als "A Congenital Defect of Water Metabolism". Zugleich hat er das Krankheitsbild folgendermassen charakterisiert:

1. Beginn kurz nach der Geburt,
2. sprunghaftes, unerklärbares Fieber,
3. chronische Obstipation,
4. häufiges Erbrechen, besonders während der ersten drei Lebensmonate,
5. erhöhte Serumwerte von Natrium und Kalium,
6. Polydipsie und Polyurie, welche durch Pitressin nicht beeinflusst werden können,

7. sofortige Dehydration bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr,
8. fehlendes Konzentrationsvermögen der Nieren,
9. familiäres Vorkommen,
10. Beschränkung auf das männliche Geschlecht.

Der Amerikaner WILLIAMS (105) war der erste Autor, der dem Krankheitsbild im Jahre 1945 die heute noch übliche Bezeichnung "NEPHROGENER DIABETES INSIPIDUS" gab.

DIE PHYSIOLOGIE DES WASSERHAUSHALTES, DIE PATHOGENESE UND PATHOPHYSIOLOGIE BEIM NEPHROGENEN DIABETES INSIPIDUS

I. DIE PHYSIOLOGIE DES WASSERHAUSHALTES

Es ist heute allgemein bekannt, dass 60 % des Erwachsenen- und 74 % des Neugeborenen-Organismus aus Wasser bestehen. Obwohl durch Nahrungszufuhr einerseits und durch die Exkremente und die Perspiratio insensibilis andererseits ein ständiger Flüssigkeitsumsatz vorhanden ist, stellen obige Werte unter physiologischen Bedingungen im Organismus konstante Größen dar. Ebenso bedarf es zur Aufrechterhaltung des Lebens und der ihm zugrunde liegenden Stoffwechselvorgänge einer bestimmten Konzentration von osmotisch wirksamen Lösungsbestandteilen, den Elektrolyten Natrium, Kalium, Chlor, Bikarbonat und Phosphat. Diese konstante Isotonizität des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes wird weitgehend durch das ADH reguliert, auf dessen Bildung, Struktur und Bedeutung im folgenden näher eingegangen werden soll:

1. Die Bildung von ADH in der Neurohypophyse

Die Bildungsstätte des ADH liegt in den Ganglienzellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis im Hypothalamus. Von dort gelangt das Sekret über den Hypophysenstiel zum Ort der Speicherung, dem Hypophysenhinterlappen (BARGMANN, 3).

2. Die biochemische Struktur von ADH

Im Jahre 1943 ist es DU VIGNEAUD (95) gelungen, die biochemische Struktur des Hormons aufzuklären. Es handelt sich um ein Polypeptid aus acht Aminosäuren des Vasopressins. DU VIGNEAUD erhielt für diese bedeutsame Entdeckung den Nobelpreis des Jahres 1955.

3. Die Bedeutung von ADH für die endokrine Regulation des Wasserhaushaltes

Während das ADH in pharmakologischen Dosen eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Arterien bewirkt und es dadurch zu einer Vasokonstriktion kommt, zeigt es in biologischen Dosen nur die antidiuretische Eigenschaft. Wie VERNEY (96) 1946 vermutete und BUCHBORN (12, 13, 14) 1956 nachweisen konnte, besteht eine

direkte Beziehung zwischen Serumosmolarität und ADH. Steigt nämlich die Osmolarität des Serums an, so kommt es über die Osmorezeptoren im Hypothalamus zu einer Ausschüttung von ADH im HHL (Hypophysenhinterlappen). Das ADH gelangt über den Blutweg schliesslich zum Wasserregulationsorgan, der Niere.

Bevor auf den eigentlichen Mechanismus der Harnkonzentrierung im distalen Nephron eingegangen wird, sei kurz die Harnbereitung im proximalen Tubulus erwähnt. Der in den Glomeruli gebildete Primärharn wird im proximalen Tubulus zu 85 % obligat rückresorbiert. Die restlichen 15 % des Primärharns treten in plasmaisotoner Konzentration in das distale Nephron ein.

Beobachtungen von H.W. SMITH, WESSON und ANSLOW (89, 100, 101) haben gezeigt, dass die Verdünnung und Konzentrierung des Endharns im distalen Tubulus vor sich geht. Der Konzentrierungsvorgang läuft hier nach heutiger Kenntnis in drei Phasen ab:

Phase I: Im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife kommt es durch die aktive Rückresorption von Natrium mit einer gleichen Menge Anionen zur Verdünnung des Harns. Der Harn wird hier plasmahypoton (WIRZ 107, ULLRICH 93).

Phase II: WIRZ (107) zeigte, dass unter ADH-Einfluss die Wand des distalen Tubulus wasserpermeabel wird und eine Wasserdiffusion in das umgebende Interstitium bis zur Wiederherstellung der Plasmaisotonie in der Tubulusflüssigkeit, jedoch nicht darüber hinaus, zustande kommt.

Phase III: Nach dem von WIRZ, HARGITAY und KUHN (108) aufgestellten Haarnadelgegenstromprinzip kommt es im Nierenmark, zur Papille hin zunehmend, zu einer hypertonen Natriumanreicherung. Folge dieser Hypertonizität im Nierenmarkparenchym ist eine Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ins medulläre Interstitium. Bei Hydropenie verstärkt das vermehrt freigesetzte ADH (BUCHBORN 12) die Wasserpermeabilität der porösen Sammelrohrwand und fördert damit die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das umgebende hypertone Gewebsumgebung, bis dessen Konzentration auch im Endharn erreicht ist (WIRZ 107, ULLRICH 91-94). Es sei hier darauf hingewiesen, dass CARONE und EPSTEIN (21) über einen Fall mit symptomatischem nephrogenen Diabetes insipidus infolge Amyloidablagerungen um die Basalmembran der Sammelrohre berichteten. Nach subcutaner Injektion von 10 E und intramuskulärer Injektion von 5 E Pitressin war kein Ansteigen der Harnosmolarität zu beobachten. Dieser Fall bestätigt die bisherige Vermutung, dass ADH auch in den Sammelrohren wirksam ist.

Phase	Lokalisation	Elektrolyt- Wasserbewegung	spez. Gewicht	ADH
I	aufsteigender, dicker Schenkel der Henleschen Schleife	NaCl-Rückresorp- tion im Überschuss zu Wasser	1,001 - 1,003	Ø
II	distaler Tubulus	Wasserrückdiffusion im Überschuss zu Elektrolyten (NaCl)	1,010	++
III	Sammelrohre		1,030	+

TABELLE 1: BUCHBORN, Symposium Diurese und Diuretica, 1959

4. Der physiologische Diabetes insipidus beim Säugling

Nach HELLER (56) besteht zum Zeitpunkt der Geburt beim gesunden Neugeborenen eine gewisse Unreife des hypothalamoneurohypophysären Systems, sowie eine mangelhafte Ansprechbarkeit von ADH im distalen Nephron, also ein physiologischer Diabetes insipidus. HELLER weist darauf hin, dass die Entwicklung der neurosekretorischen ADH-Bildung und die Ansprechbarkeit der Niere auf ADH parallel geht und dass diese Entwicklung beim Menschen einige Wochen nach der Geburt abgeschlossen ist. Ebenfalls sprechen die Osmorezeptoren bei einem gesunden Säugling bereits kurz nach der Geburt an (HELLER 56).

Wenn man das Körpergewicht eines Säuglings und den täglichen Flüssigkeitsbedarf, der etwa bei 1/6 bis 1/7 des Körpergewichtes liegt, in Relation setzt, so können die HELLERschen Untersuchungen, die er an neugeborenen Ratten durchführte, ganz einfach veranschaulicht werden. Überträgt man aber obiges Verhältnis zwischen Flüssigkeitsbedarf und Körpergewicht auf einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 60 - 70 kg, so würde für den Erwachsenen eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von ca. 10 000 ml errechnet werden. Diese Flüssigkeitsmenge liegt für den gesunden erwachsenen Menschen etwa um 10 zu hoch, sie entspricht aber durchaus der Flüssigkeitsmenge, die ein Erwachsener mit Diabetes insipidus täglich zu sich nehmen muss.

II. DIE PATHOGENESE DES NEPHROGENEN DIABETES INSIPIDUS

1. Die ADH-Aktivität beim nephrogenen Diabetes insipidus

Während DANCIS, BIRMINGHAM und LESLIE (28), LUDER und BURNETT (73), WATTIEZ, LOEB, BELLENS und v. GEFFEL (99), letztere nach der Methode von BELLENS (4) antidiuretisch wirkende Substanzen im Urin nachgewiesen haben, entwickelte BUCHBORN (11) eine Methode zum Nachweis von ADH, die es ermöglicht, das Hormon im Plasma zu bestimmen. Mittels des biologischen, hochempfindlichen und spezifischen Tests an der Erdkröte fand BUCHBORN keinen Unterschied zwischen dem ADH-Plasmaspiegel bei Normalpersonen und an nephro-

genem Diabetes insipidus Erkrankten. MACDONALD (75) hat die antidiuretische Aktivität im Serum seines Patienten mit der modifizierten Methode von HAM und LANDIS (1942) an Ratten untersucht. Er fand ebenfalls eine normale ADH-Aktivität.

2. Zur Frage der vorzeitigen ADH-Inaktivierung beim nephrogenen Diabetes insipidus

WILLIAMS und HENRY (106) haben dem Serum ihres Diabetes-insipidus-Kranken und dem Serum von Normalpersonen 2 E Pitressin zugesetzt und dieses mit ADH angereicherte Serum Ratten injiziert. Zum Vergleich diente eine Kontrollgruppe von Ratten, welcher 1 ml physiologische NaCl-Lösung injiziert wurde. Es zeigte sich, dass bei den Tieren, welche Patienten- oder Normalserum mit ADH-Zusatz bekamen, die Diurese gleichmässig um 25 % abnahm. Durch diesen Versuch konnten die Autoren beweisen, dass ADH beim nephrogenen Diabetes insipidus gegenüber Normalpersonen nicht vorzeitig inaktiviert wird.

3. Die ADH-Refraktärität der Niere

LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71) sowie MACDONALD (75) konnten nachweisen, dass im Serum eine normale ADH-Aktivität vorhanden ist. WILLIAMS und HENRY (106) haben durch ihre Versuche die Möglichkeit einer vorzeitigen ADH-Inaktivierung ausgeschlossen. Es erhebt sich daher zwangsläufig die Frage, warum beim nephrogenen Diabetes insipidus im Zustand der Hydropenie keine Antidiurese stattfindet. Liegt hier ein anatomischer oder funktioneller Defekt in der Niere vor und wo ist dieser Defekt lokalisiert?

MACDONALD (75, 76) und WARING (98) berichten über zwei Fälle, bei denen die Nieren makroskopisch eine leichte Hydronephrose zeigen. Nach FORSSMAN (45), FLAX und GERSH (42), WATTIEZ, LOEB, BELLENS und v. GEFEL (99) sind die Nieren makroskopisch unauffällig. CONTI, ERCOLI und CIAMPALINI (25), FLAX (42), MACDONALD (75, 76) und WATTIEZ (99) konnten auffällige mikroskopische Befunde in der Henleschen Schleife, im distalen Tubulus und in den Sammelrohren nicht nachweisen. Hingegen berichten ERAK, BAIE, FREKOVIE und RAIE (34), dass die proximalen Tubuli etwas länger und breiter erscheinen als normal. Histologisch ist das Epithel wolkig aufgelockert und etwas prominent. Das Cytoplasma ist gröber granuliert und es finden sich Vacuolen, die auf Fetteinlagerungen zurückzuführen sind. Die Autoren glauben, dass diese Veränderungen sekundär und als Regeneration des Epithels aufzufassen sind und durch die Dauer der Krankheit verursacht werden. Hieraus vermuten ERAK und Mitarbeiter, dass es sich primär um eine anatomisch-funktionelle Missbildung im Sinne einer Dysplasie im Tubulus handeln könnte.

Die Möglichkeit eines rein funktionellen Defektes wird mehrfach diskutiert. DANCIS, BIRMINGHAM und LESLIE (28) sprechen von einer Störung im Reifungsprozess des enzymalen Systems, KAO und STEINER (62), sowie MACDONALD (75) bezeichnen die Ursache als Fehlen der Endorgansensibilität.

Während die Lokalisation des ADH bei der Harnkonzentrierung nach heutiger

Kenntnis hinreichend geklärt ist, steht noch vollkommen offen, ob als Ursache für die ADH-Refraktärität eine rein anatomische oder funktionelle Missbildung oder eine Kombination im distalen Tubulus vorliegt. Die unauffälligen histologischen Befunde von CONTI, ERCOLI und CIAMPALINI (25), FLAX und GERSH (42), MACDONALD (75, 76) und WATTIEZ, LOEB, BELLENS und v. GEFFEL (99) sprechen nicht gegen eine morphologische Fehlbildung. Der bisher einzige verdächtige Befund von ERAK, BAIE, FREKOVIE und RAIE (34) ist für eine morphologische Fehlbildung noch nicht beweisend. Die histologischen Untersuchungen wurden bisher nur lichtmikroskopisch durchgeführt. Es besteht aber durchaus die Möglichkeit, dass dieser morphologische Defekt im "submikroskopischen Bereich" liegt. Auch die Möglichkeit eines funktionellen Defektes ist noch nicht ausgeschlossen.

III. DIE PATHOPHYSIOLOGIE DES NEPHROGENEN DIABETES INSIPIDUS

Die Besprechung der Pathogenese zeigte, dass durch die ADH-Refraktärität der Mechanismus der Harnkonzentrierung gestört ist. Es können sich hieraus für die Bilanz des Wasserhaushaltes und sekundär hierzu auch des Elektrolythaushaltes schwerwiegende Folgen ergeben. Ein Patient mit dieser Störung scheidet laufend grosse Harnmengen aus, da die Wasserrückdiffusion unter ADH-Einfluss im distalen Nephron nicht stattfinden kann. FORSSMAN (45) errechnete bei vier Patienten des Stammbaumes J, die stationär untersucht wurden, eine durchschnittliche Harnausscheidung von 9 300 ml pro Tag. Der Patient III/1 hatte die kleinste Harnausscheidung mit 7 800 ml im Durchschnitt, der Patient IV/8 mit 12 700 ml die grösste. Harnvolumen dieser Grössenordnung werden auch von anderen Autoren berichtet. Bei unserem Probanden F IV/3, Alter 8 9/12 Jahre (siehe Stammbaum Seite 29), betrug die durchschnittliche Harnausscheidung während 31 Beobachtungstagen 4 100 ml und die Höchstausscheidung 7 050 ml.

Durch die Polyurie kommt es zu einem leichten hydropenischen Zustand und somit zu einer Erhöhung der Serumosmolarität, die wiederum die Osmorezeptoren und das Durstzentrum anregt (HELLER 56). Ist dieser Mechanismus nicht geschädigt, so entsteht das Durstgefühl. Sofern der Diabetes-insipidus-Kranke in der Lage ist, adäquate Flüssigkeitsmengen zu sich zu nehmen, treten keine weiteren Folgen auf. Unter dieser Voraussetzung ist das Erleiden gut mit dem Leben vereinbar. Die Befallenen sind arbeitsfähig und betrachten die Polydipsie und Polyurie mehr als eine Familieneigentümlichkeit und weniger als eine Krankheit (BUCHBORN 17).

1. Die Hydropenie

Hingegen kommt es bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr sehr schnell zu lebensbedrohlichen Exsikkosezuständen. Wird nämlich für längere Zeit, wie z.B. im Durstversuch die Flüssigkeitszufuhr unterbunden, so kann sich der Organismus nicht durch Reduzierung des Harnvolumens gegen die Hydropenie schützen. Beim Diabetes insipidus werden fortwährend, auch bei schon bestehender Hydropenie, grosse Harnmengen ausgeschieden. Unser 18-jähriger Proband R IV/5 (siehe Stammbaum

Seite 19) hat während eines 28-stündigen Durstversuchs 6 700 g Gewicht, das sind 10 % des Körpergewichtes, verloren. Bereits bei einem Wasserverlust von 6 % kommt es zur Hypotonie und Tachycardie als Zeichen eines Präkollapses, sowie zu einer allgemeinen Apathie mit gleichzeitiger motorischer Unruhe, zu Temperatursteigerungen und gelegentlich zu Halluzinationen. Bei einem Wassermangel von 25 % tritt ein komatöser Stupor auf und der Verlust von 30 - 40 % des Körperwassers ist mit dem Leben nicht mehr zu vereinbaren (BUCHBORN 17).

Während in ausreichend hydriertem Zustand nur ein Harn mit einer Osmolarität ausgeschieden werden kann, die unter der normalen Serumosmolarität von 275 - 325 mosm/l liegt, steigt die Harnosmolarität im hydropenischen Stadium erheblich an, obwohl das ADH keinen Einfluss auf die Harnkonzentrierung hat. MACDONALD (75) berichtet über ein spezifisches Gewicht des Harns von 1.023 im Durstversuch, das einer Osmolarität von ca. 900 mosm/l entspricht. Der Proband von WIJFFELS (103) erreichte nach 14 Stunden Dursten ein spezifisches Gewicht von 1.016 (ca. 600 mosm/l) und der Patient G.D. von LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71) nach 26 Stunden Flüssigkeitsentzug ein spezifisches Gewicht von 1.020 (ca. 750 mosm/l). Die bei extremer Wasserverarmung erhöhte Serumosmolarität und vor allem das hierbei erheblich eingeschränkte Glomerulusfiltrat im Einzelneuron (LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK) erklären den auch ohne ADH funktionierenden Harnkonzentrierungsmechanismus. Nach BERLINER, DAVIDSON, LEVINSKI (5, 6) und BLAKE (8) genügt nämlich dann die geringe Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ins hypertonische Nierenmark, welche auch ohne ADH-Mitwirkung stattfinden kann, um den Harn hypertonisch zu machen.

2. Die Hyperosmolarität

Die Folge dieser Wasserverarmung ist eine Bluteindickung. Das Verhältnis zwischen den festen Zellbestandteilen und dem Blutplasma ist gestört. Der Hämatokrit ist erhöht. Ebenso sind durch die Reduktion des Flüssigkeitsbestandes relativ zu den gelösten Bestandteilen die Elektrolyte im Serum erhöht. Der höchste Natriumwert wird von WATTIEZ (99) mit 193 mval/l bei einem 1 3/12 Jahre alten Jungen angegeben. Weiter berichten GAUTIER und PRADER (51), WARING (98), CARRÉ (20), KAPLAN (60), LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71), sowie LELONG (66) über erhöhte Natrium- und Chloridwerte. Ein Hyperaldosteronismus scheidet als Ursache für die Hypernatriämie aus. Die bisherige Vorstellung über den Aldosteronmechanismus (Hydropenie, vermehrte Aldosteronproduktion und dadurch erhöhte Natriumrückresorption) trifft beim nephrogenen Diabetes insipidus nicht zu. Bei sämtlichen veröffentlichten Aldosteronwerten beim nephrogenen Diabetes insipidus liegt die Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bei salzarmer Ernährung im Normbereich (GAUTIER und PRADER 51, LELONG 66, KAPLAN 60, LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK 71, WATTIEZ 99, WIJFFELS 103). Normale 17-Ketosteroidausscheidungen im 24-Stunden-Sammelurin werden angegeben von GAUTIER und PRADER (51), LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71), MACDONALD (75), WARING (98) und WATTIEZ (99).

Die Erhöhung der Elektrolytwerte bzw. der Serumosmolarität wurde nicht nur im Durstversuch beobachtet, sondern in der Mehrzahl der Fälle bei Erstuntersuchungen von Säuglingen, Kleinst- und Kleinkindern mit nephrogenem Diabetes insipidus.

3. Die Folgen der Hyperosmolarität

Die chronische Hydropenie bzw. Hyperosmolarität führt je nach Dauer und Ausmass zu cerebralen und körperlichen Entwicklungsschäden. Neben Fieberschüben, Erbrechen und Obstipation gehört das mangelnde Gedeihen in Wachstum und Gewichtszunahme zu den Hauptsymptomen, die das Krankheitsbild im frühen Säuglingsalter abgrenzen helfen. WILLIAMS und HENRY (106), KIRMAN (64), FORSSMAN (48), ELLBORG und FORSSMAN (33), GAUTIER und PRADER (51), GAUTIER und SIMPKISS (52), MACDONALD (75), WEST und KRAMER (102), HILLMAN (57), WATTIEZ (99), FLAX (43), LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71) und KAPLAN (61) berichten über mehr oder weniger stark ausgeprägte körperliche und geistige Unterentwicklung der Säuglinge und Kleinkinder. Ein sechs Monate alter Säugling von WILLIAMS und HENRY hat nur die Hälfte des Sollgewichtes. HILLMAN beschreibt einen 15 Monate alten Säugling, der nur für einige Minuten frei sitzen kann.

Die Ursache der Temperatursteigerung soll noch kurz besprochen werden. Nach LINNEWEH (72) wird das Fieber durch die hypertonische Dehydration, durch nicht definierte Stoffwechselprodukte des Intermediärstoffwechsels oder Störung der Wärmeabgabe hervorgerufen. WIJFFELS (103, 104) nimmt an, dass das Volumeregulationszentrum, welches über dem Wärmezentrum steht, für die Fieberschübe verantwortlich ist.

LITERATURÜBERSICHT - HEREDITÄT

I. ZUSAMMENSTELLUNG DER PUBLIZIERTEN FÄLLE

Seit den Publikationen von FORSSMAN (44), WARING (98) und WILLIAMS (105) haben im anglo-amerikanischen, französischen, holländischen, italienischen, spanischen und deutschen Schrifttum weitere 36 Autoren über den nephrogenen Diabetes insipidus berichtet. Insgesamt wurden 106 hemizygoten Träger und 83 heterozygoten Trägerinnen mitgeteilt. Von diesen 83 Heterozygoten bieten 40 Konduktorinnen das klinische Bild einer Teilmanifestation, 43 Konduktorinnen sind symptomfrei. Im nachfolgenden soll eine Zusammenstellung der publizierten Familien und sporadischen Fälle eine Übersicht der Literatur vermitteln (Tab. 2).

AUTOR		Fälle						Polydiplo- Gravidität	statisch retardiert	psychisch retardiert	maximales spez. Gew. bei Hirnzysten	familiäres Vorkommen	Generatio- nen	Todesfälle an D.I.	BEMERKUNGEN
		gesamt			untersucht										
		♂	♀	?	♂	♀	?								
FORSSMAN	1945	11	-	6	1	-	2	+	+	++	1.008	+	5	4	IQ V/4 63, V/13 66
FORSSMAN	1955	2	-	1	2	-	-	β	+	++	-	+	4	β	IQ 1. 99, 2. 75
FORSSMAN	1955	1	-	-	1	-	-	-	+	++	-	β	β	β	IQ 87, sporadisch
WARING	1945	0	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Neurion- und Hypophysenhormone
WILLIAMS u. HENRY	1947	7	-	7	7	-	-	-	+	-	-	+	5	β	
FLAX u. GERSH	1955	1	-	1	1	-	1	-	+	-	1.010	+	5	β	Pat. gehört zum Stammbaum von WILLIAMS u. HENRY
DANCIS u. Mitarb.	1948	-	1	-	-	1	1	-	-	-	β	β	β	β	sporadisch, Pyrie, Hyperchlorämie
GUARD	1969	2	-	-	2	-	-	-	+	++	-	+	1	1	IQ 73
KAO u. STEINER	1953	2	-	1	1	-	-	β	+	-	1.011	+	4	β	
WALKER u. RANCI	1954	0	2	4	1	-	-	β	+	-	-	+	4	β	IV/11 als Säugling retardiert mit 2 J. better geandert Junge
DEBRÉ u. Mitarb.	1955	-	1	3	-	1	-	-	+	-	-	+	4	β	leichte statische Retardierung
MAUDONALD	1948	1	-	-	1	-	-	-	+	-	1.003	β	β	1	
WEST u. KRAMER	1955	4	2	1	2	-	-	β	+	-	1.009	+	7	β	
CONTI u. Mitarb.	1955	4	-	2	4	-	-	+	+	+	1.003	+	3	β	Nierenbiopsie unauffällig
MAGGI u. Mitarb.	1955	5	-	-	1	-	-	-	-	-	-	+	2	β	
BLANCHÉ u. SAPUTO	1955	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	β	-	β	sporadisch
GAUTIER u. PRADER	1958	1	2	-	1	2	-	β	+	-	1.011	+	4	β	im Alter von 5 Jahren beinahe normale Entwicklung
BROER	1956	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	β	4	β	
GARROD	1956	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1.010	+	-	β	
LUDEB u. BURNETT	1954	1	-	-	1	-	-	-	+	+	1.007	+	4	β	Familie A, Heterozygote bei CARTER u. SIMPKISS
KIRMAN u. Mitarb.	1956	4	-	-	2	-	-	-	+	++	-	-	4	1	Familie C, Heterozygote bei CARTER u. SIMPKISS
CARTER u. SIMPKISS	1956	-	1	-	-	1	2	β	-	-	-	-	1	β	Familie C
		-	1	2	-	-	1	2	β	-	-	-	4	β	Familie A
		1	-	-	-	1	-	β	-	-	-	-	1	β	Familie D
		1	-	2	-	-	2	β	-	-	-	-	1	β	Familie L
LINNEWEN, BUCH- BORN, DELBRÜCK	1957	1	3	-	1	1	-	β	+	-	1.010 1.030	+	1	β	Familie W) die ersten in Deutsch- Familie D) land beobachteten Fälle
FRAX u. Mitarb.	1957	2	-	-	-	-	-	-	+	++	-	+	1	β	Nierenbiopsie, wolkeige Auf- lockerung im Tubulusepithel
WATTIEZ u. Mitarb.	1957	3	1	1	1	1	-	-	+	+	1.004	+	5	1	Serumcalcium 193 mg/l 1/2 Jahr vor Tod
GAUTIER u. SIMPKISS	1957	1	-	1	1	-	-	-	+	+	1.010	-	-	-	Pat. PA bereits von LUDER beschrieben
HILLMAN u. Mitarb.	57/58	2	-	1	1	-	-	-	+	++	1.002	-	1	1	
CAMELIN u. Mitarb.	1957	7	1	-	7	1	-	-	-	-	-	+	3	1	autosomal-dominanter Erbgang, Vater-Sohn-Passagen, ADH = resistent
KEITEL u. Mitarb.	1957	2	1	1	2	1	-	-	+	-	-	+	2	β	
NEIMAN u. Mitarb.	1957	5	-	1	1	-	-	-	-	-	-	+	2	4	4 Brüder der Mutter im Säug- lingsalter an Dehydratation gest.
GLASER	1958	4	5	1	1	-	-	-	-	-	1.008	+	5	β	
KAPLAN u. Mitarb.	1958	4	4	-	3	1	-	β	+	+	-	+	3	β	Erbgang dominant-geschlechts- gebunden
ROYER u. LESTRADET	1958	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	β	-	β	sporadisch
MELENDRO u. Mitarb.	1958	-	2	-	-	2	-	-	-	-	1.003	+	1	β	mit 5 Jahren herabgesetztes Hörvermögen
BRUNI u. Mitarb.	1959	1	1	-	1	1	-	β	+	+	1.000	+	2	β	zusätzlich familiäres Auftreten von Polydactylie, autosomal dominant
CARRE u. Mitarb.	1959	4	-	5	1	-	1	β	+	β	1.005	+	6	β	
WUFFELS	1959	1	-	1	1	-	-	-	+	+	1.016	+	2	β	
LELONG	1960	1	1	-	1	1	-	β	+	β	-	+	2	β	

TABELLE 2: Zusammenstellung der publizierten Fälle.

Züchenerklärung für Tab. 2 und 3:
 ■ hemizygot männliche Genträger
 ● hemizygot weibliche Genträgerinnen mit dauernder bzw. zeitweiser Teilmanifestation
 ○ symptomfreie heterozygote Genträgerinnen

1. Die rezessiv-geschlechtsgebundene Erbform

Die publizierten Stammbäume lassen bis auf zwei Ausnahmen (CAMELIN, DUTEL und REBOUL 19, KAPLAN, YUCEOGLU und STRAUSS 60, 61) den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang erkennen. Bei dieser Erbform zeigen nur die betroffenen Männer, die hemizygoten Genträger, das voll ausgeprägte Krankheitsbild mit einer vollständigen ADH-Refraktärität im distalen Tubulus mit entsprechender Polydipsie und Polyurie. Die Konduktorinnen, die heterozygoten Genträgerinnen, sind entweder vollkommen symptomfrei oder bieten eine Teilmanifestation, ohne allerdings eine vollständige ADH-Refraktärität im distalen Tubulus aufzuweisen. Der Erbgang ist streng geschlechtsgebunden an das X-Chromosom. Ein gesunder Mann ist als Konduktor bei diesem Erbgang völlig ausgeschlossen.

- a) Die Familien von FORSSMAN (45-48), WARING (98), WILLIAMS und HENRY (106), FLAX (42), sowie CARRÉ (20) zeigen symptomfreie Konduktorinnen. Allerdings fand FORSSMAN (45, 49) bei zwei gesunden symptomfreien Heterozygoten im Alter von 24 und 32 Jahren im 24-Stunden-Durstversuch ein eingeschränktes Konzentrationsvermögen. Beide Frauen gehören zum Stammbaum J. Die Probandin IV/6 erreichte ein spezifisches Gewicht von 1.014 (ca. 550 mosm/l) und die Probandin IV/10 ein spezifisches Gewicht von 1.019 (ca. 750 mosm/l). Bei einer dritten Heterozygoten, der Mutter eines an nephrogenem Diabetes insipidus erkrankten Jungen, war das spezifische Gewicht 1.026 (ca. 1000 mosm/l). Ebenso untersuchten CARRÉ und MC COY (20) die symptomfreie Mutter ihres Probanden und die Schwester der Mutter als Kontrollperson mittels Vasopressintest und 20-Stunden-Durstversuch. Nach Vasopressin erreichte die Mutter (heterozygote Genträgerin) ein spezifisches Gewicht von 1.019 (ca. 750 mosm/l). Die Schwester der Mutter erreichte ein spezifisches Gewicht von 1.024 (ca. 900 mosm/l). Im Durstversuch kam die Mutter auf 1.024 und die Schwester der Mutter auf 1.031 (ca. 1200 mosm/l).
- b) Weitere Stammbäume mit rezessiv-geschlechtsgebundenem Erbgang publizierten CARTER und SIMPKISS (23), GLASER (54), KEITEL (63), LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71), WALKER (97), WATTIEZ (99), sowie WEST und KRAMER (102). Die Konduktorinnen dieser Stammbäume bieten jedoch eine Teilmanifestation, wenn auch die Trink- und Hammengen der Hemizygoten nicht erreicht werden. CARTER und SIMPKISS haben bei 14 heterozygoten Genträgerinnen, die eine Teilmanifestation in Form von Polydipsie und Polyurie boten, nach 12 Stunden Dursten an je drei verschiedenen Tagen das spezifische Gewicht des Morgenharns untersucht. In neun Fällen war das Mittel der drei Untersuchungen gegenüber den Kontrollpersonen deutlich erniedrigt. Mit diesem von CARTER und SIMPKISS aufgestellten Test haben auch WEST und KRAMER bei zwei Konduktorinnen ein erniedrigtes spezifisches Gewicht des Morgenharns gefunden.

2. Die dominante Erbform

Bisher haben nur zwei Autoren, nämlich KAPLAN (60, 61) und CAMELIN (19) den dominanten Erbgang beim nephrogenen Diabetes insipidus beschrieben. Während der KAPLANsche Stammbaum die dominant-geschlechtsgebundene Erbform zeigt, handelt es sich bei CAMELIN um einen autosomal-dominanten Erbgang. In beiden Familien ergab der ADH-Test bei männlichen und weiblichen Erkrankten ein eindeutiges "non respons" (WILLIAMS 105).

3. Die sporadischen Fälle

Insgesamt sind sechs sporadische Fälle bekannt: FORSSMAN (48), DANCIS (28), BIANCHI und SAPUTO (7), MACDONALD (75), BROER (9), sowie ROYER und LESTRADET (87). Das sporadische Vorkommen schliesst die Diagnose eines nephrogenen Diabetes insipidus nicht aus, da bei der rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbform die Krankheit über einige symptomfreie Konduktorinnen gehen kann, bis schliesslich ein männlicher Nachkomme manifest erkrankt. Unter diesen sporadischen Fällen befindet sich auch ein Mädchen (DANCIS 28). Der Autor stellte in seiner Publikation die Diagnose eines nephrogenen Diabetes insipidus als möglich aber nicht gesichert hin, da der Ham eine Pyurie zeigte. Der inzwischen zehnjährige Verlauf (29) spricht doch gegen eine chronische Pyelonephritis, denn dem Mädchen geht es sehr gut. Wie DANCIS berichtete, besteht nur noch eine Polydipsie und Polyurie und das Mädchen ist im Wachstum etwas zurückgeblieben.

4. Der nephrogene Diabetes insipidus während der Gravidität

Polydipsie und Polyurie beim zentralen Diabetes insipidus in den letzten Monaten der Gravidität bei sonst symptomfreien Konduktorinnen ist relativ häufig (FORSSMAN 45). Auch beim nephrogenen Diabetes insipidus wird das Auftreten von Polydipsie und Polyurie in den letzten Monaten der Gravidität beobachtet, jedoch scheint bei der nephrogenen Form die Manifestation in der Schwangerschaft relativ selten zu sein, denn nur vier Autoren haben bisher darüber berichtet. FORSSMAN (49) beobachtete bei vier symptomfreien Konduktorinnen in 15 Graviditäten nur einmal das Auftreten von Polydipsie und Polyurie. Die Mutter des Probanden von WIJFFELS (103) zeigte bei drei von vier Graviditäten vermehrtes Trinkbedürfnis. Weiter berichten CONTI und WATTIEZ über das Manifestwerden in der Gravidität. In allen beobachteten Fällen haben Polydipsie und Polyurie kurze Zeit nach der Entbindung wieder abgenommen.

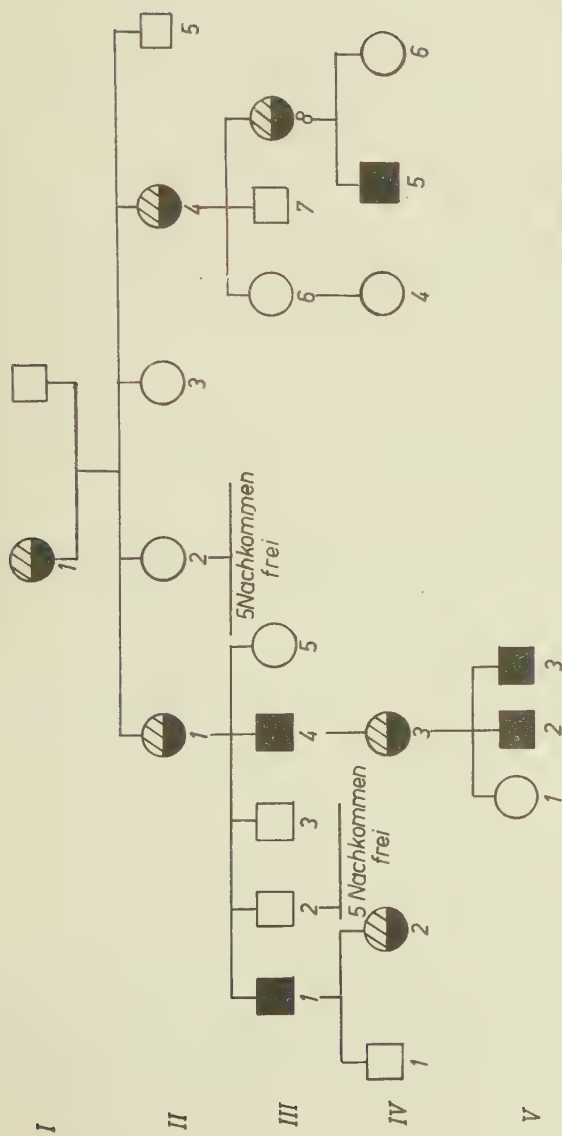
Das bearbeitete Material umfasst 76 Personen. Darunter befinden sich 15 männliche hemizygotе Genträger und 17 weibliche heterozygotе Genträgerinnen. Die Unterlagen der Familien D, B und des sporadischen Falles wurden freundlicherweise von Herrn Professor Dr. med. F. LINNEWEH, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Marburg/Lahn überlassen, wofür an dieser Stelle gedankt sei.

Bei der Bearbeitung der Fälle sind folgende Punkte besonders berücksichtigt worden:

1. Der Erbgang unter spezieller Berücksichtigung der Manifestation bei Heterozygoten,
2. die ersten Zeichen des nephrogenen Diabetes insipidus beim Säugling,
3. die psychosomatische Entwicklung der Hemizygoten und ihre Prognose.

Stamm- baum						rezessiv- geschlechts- geb./Genera- tionen	Bemer- kungen
	insge- samt	klin. unter- sucht	insge- samt	klin. unter- sucht	insge- samt		
R	5	1	6	2	∅	+ / 5	V/2 mit 9 Mon. gestorb.
K	3	1	4	1	1	+ / 5	IV/5 Polydipsie in Gravidität
F	1	1	2	1	∅	+ / 3	
D	4	3	2	∅	∅	+ / 3	H. D. und G. D. publ. von LINNEWEH u. M. Klin. Wschr. 35, 321 (1957)
B	1	1	1	∅	1	+ / 3	
P	1	1	∅	∅	∅	∅	sporadisch
	15	8	15	4	2		zusammen

TABELLE 3: Zusammenstellung der Fälle



-  hemizygoter männliche Genträger
-  heterozygote weibliche Genträgerinnen mit dauernder bzw. zeitweiser Teilmanifestation
-  unauffällige männliche Nachkommen
-  unauffällige weibliche Nachkommen

ABBILDUNG 1: Stammbaum R

1. Familie R

- I/1 Urgrossmutter des Probanden, Heterozygote, hat sehr viel getrunken, sogar aus Wasserpfützen.
- II/1 Heterozygote, trank auffällig viel, an Altersschwäche gestorben.
- II/2 unauffällig, desgleichen die Tochter, Enkelin und drei Urenkel.
- II/3 unauffällig, keine Nachkommen.
- II/4 Heterozygote, hat immer sehr viel getrunken, starb an exogen zugezogener Tuberkulose.
- II/5 unauffällig, keine Nachkommen.
- III/1 Hemizygoter, schon als Kleinkind sehr viel getrunken. Als Kind hat er das Wasser aus einem Eimer getrunken und stürzte in der Schule immer an den Wasserhahn. Jetzt trinkt er täglich etwa 6 Liter, hauptsächlich Wasser. Nachts muss er mindestens einmal aufstehen, um 1/2 Liter Wasser zu trinken.
Die körperliche und geistige Entwicklung ist normal verlaufen, kann sich an besondere Krankheiten nicht erinnern, er war ein guter Schüler, Schul-entlassung aus der 8. Klasse. Von Beruf früher Glas- und Porzellanmaler, heute Werkzeug- und Maschinenkontrolleur in einer Automobilfabrik. Macht geistig regen Eindruck.
- III/2 unauffällig, desgleichen ein Sohn und zwei Töchter. Eine Tochter im Alter von 17 Jahren an einer Blutkrankheit gestorben, die andere Tochter hat zwei gesunde Mädchen.
- III/3 unauffällig, keine Nachkommen, im Krieg gefallen.
- III/4 Hemizygoter, hat das Wasser früher kübelweise getrunken. 1945 in der Gefangenschaft angeblich an Ruhr gestorben. War von Beruf Facharbeiter.
- III/5 unauffällig, mit 20 Jahren an Tuberkulose gestorben.
- III/6 unauffällig, auch während der Gravidität.
- III/7 unauffällig, keine Nachkommen.
- III/8 Heterozygote, Mutter des Probanden. Als Kind habe sie sehr viel "Galle-erbrechen" bis zur 8. Klasse gehabt, ob auch schon vor der Schulzeit, weiss sie nicht. Vor dem Erbrechen verspürte sie immer Übelkeit und Kopfschmerzen. Mittags, wenn sie von der Schule heimkam, musste sie wegen zwangshaften Durstes sofort Wasser trinken, auch wenn sie sich in der Schule nicht erbrochen hatte. Von ernsten Krankheiten aus der frühen Kindheit

nichts bekannt. Trinkt heute noch überdurchschnittlich viel, täglich ca. 6 Liter, steht nachts einmal zum Trinken auf. Während zweier Graviditäten keine weitere Steigerung des Durstes, keine Abhängigkeit der Polydipsie vom Menstruationszyklus beobachtet. Klinisch untersucht.

IV/1 unauffällig.

IV/2 Heterozygote, 13 8/12 Jahre alt. Mit 1 6/12 Jahren vermehrtes Trinkbedürfnis beobachtet, sei als Säugling sehr ruhig gewesen und habe nachts nie geschrien, habe nie Fieber gehabt. Trinkt jetzt täglich 3-4 Liter, am liebsten Wasser, kann nachts durchschlafen. Geht in die 8. Volksschulklasse, ist eine Durchschnittsschülerin. Das Mädchen macht geistig einen regen Eindruck und ist körperlich etwas unterentwickelt. Klinisch untersucht.

IV/3 Heterozygote, 32 Jahre. Trinkt seit frühester Kindheit, am liebsten Wasser, aber auch Bier und Coca-Cola, bekommt nachts zwangshaften Durst und trinkt dann etwa 1/2 Liter Wasser. Glaubt, dass das Trinkbedürfnis in den letzten Jahren nachgelassen habe. Früher habe sie nachts 2 Liter getrunken, sei nie ernstlich krank gewesen, habe sich normal entwickelt und sei eine gute Schülerin gewesen. Keine Zunahme des Trinkbedürfnisses während dreier Graviditäten. Der Durst ist vom Menstruationszyklus unabhängig.

IV/4 unauffällig.

IV/5 Proband, 18 Jahre alt. Normale Geburt, Geburtsgewicht 2950 g. Anschliessend 10 Monate gestillt. Der Säugling erbracht sich schon gleich von Geburt an nach jedem Stillen. Es wurde ein zu enger Magenpförtner vermutet. Daher Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Breslau (1940/41), es wurde eine Ernährungsstörung angenommen, die möglicherweise auf die Pylorusstenose zurückzuführen sei. Operation wurde nicht durchgeführt, da man damit rechnete, dass es von allein besser würde. Im ersten Vierteljahr nahm der Säugling trotz Erbrechens noch an Gewicht zu. Im ersten Lebensjahr ständig wechselnde Temperaturen, manchmal sogar bis 41 Grad. Mit einem Jahr wog das Kind 5680 g und sechs Wochen später 4850 g. Im Juni/Juli 1941 wegen der ständigen Ernährungsstörungen Krankenhausbehandlung. Dort bekam der Junge zusätzlich eine Otitis media und eine Pneumonie. Etwa mit 1 6/12 Jahren trat der Durst in Erscheinung. In diesem Alter lernte er auch das Laufen. In Abwesenheit der Mutter gelang es ihm, regelmässig ein Stühlchen an einen Brunnen zu rücken, um heimlich zu trinken. Herumstehender übriggebliebener Kaffee wurde bei erster Gelegenheit ausgetrunken. Die Neigung zu erhöhten Temperaturen hielt bis zum 4. Lebensjahr an. Das Körpergewicht betrug mit 6 Jahren nur 14000 g, deshalb Zurückstellung von der Schule. Die Nahrungsaufnahme machte keine Schwierigkeiten, aber bis zum 5. Lebensjahr wurde alles erbrochen. Im Mai 1948 erkrankte der 8-jährige Junge. Er war 14 Tage in einem Dämmerzustand,

hatte hohes Fieber und musste erbrechen, obwohl er nur sehr wenig Nahrung zu sich nahm. Wegen Typhus-Verdacht Krankenhauseinweisung, da der Junge in einer Tankstelle aus schmutziger Blechbüchse Wasser getrunken hatte. Entlassung nach 6 Wochen ohne sichere Diagnose. Anschliessend wegen Keuchhusten stationäre Aufnahme in einer Kinderklinik. Dort Wasser aus Blumenvase getrunken. 1949 wegen Hilustuberkulose 13 Monate in stationärer Behandlung einer Kinderheilstätte. 1951 erstmals wegen Polydipsie Einstellung auf Schnupfpulver in einer Universitätskinderklinik. Es war keine Verminderung der Polydipsie und Polyurie zu beobachten. 1952 Wachstumsstillstand, die Brüste wurden stärker und er bekam einen fetten Leib. 1957 Sinusitis maxilaris mit ständigen Kopfschmerzen, die nach operativer Sanierung abgeklungen sind. Flüssigkeitsaufnahme jetzt täglich 8 - 12 Liter, wacht in der Nacht durch zwangshaften Durst auf und muss Wasser trinken.

Schulische Ausbildung:

Wegen deutlich gehemmter psychischer Entwicklung und langjähriger Schulversäumnisse (siehe obige Erkrankungen) sehr unzureichende Schulbildung. Insgesamt fünf Jahre Hilfsschulunterricht, dort nur leidlich bildungsfähig, schlechte schulische Leistung (Lesen und Schreiben nur sehr mangelhaft). Seit 16. Lebensjahr handwerkliche Ausbildung in einem Lehrlingsheim für geistig zurückgebliebene Kinder.

IV/6 unauffällig, 16 Jahre alt.

V/1 unauffällig, 13 Jahre alt.

V/2 Hemizygoter, mit 9 Monaten im Jahre 1951 gestorben. Normale, ausgetragene Schwangerschaft, normale Geburt, Geburtsgewicht 7.850 g. Der Säugling entwickelte sich die ersten 10 Wochen, solange gestillt wurde, sehr gut. Nach Umstellung von Brust- auf Flaschenmahrung bekam der Säugling unstillbare Erbrechen und hohes Fieber. Im Alter von 12 Wochen stationäre Aufnahme in einem Kinderkrankenhaus. Dort Behandlung mit Penicillin u. a., das Fieber konnte jedoch nicht beeinflusst werden. Wegen des unstillbaren Erbrechens wurde eine Pylorusstenose angenommen und die Operation durchgeführt. Nach der Operation trat keine Besserung ein, die oben beschriebenen Symptome bestanden weiter. Nach sechsmonatigem stationären Aufenthalt ist der Säugling gestorben. Die Mutter sagt "das Kind sei verhungert".

V/3 Hemizygoter, 2 5/12 Jahre. Normale Geburt, Geburtsgewicht 4.100 g, wurde 5 Wochen gestillt und da er soviel trank, gleich auf Kuhmilch umgestellt. Habe als Säugling immer geschrien und konnte erst mit einer Flasche beruhigt werden. Nachts habe er als Säugling durchgeschlafen. Mit einem Jahr konnte er gehen, mit 1 6/12 Jahren hat er die ersten Worte gesprochen und immer nach Trinken verlangt. Trinkt jetzt etwa 1 Liter Wasser oder Obst-

säfte zusätzlich zur Breinahrung. Weckt jede Nacht und verlangt 1-2 Tassen Wasser zu trinken. Der Junge ist sehr infekthanfällig, hat bereits viermal hochfieberhafte Angina durchgemacht und bekommt sehr häufig Bronchitis. Beim Zahnen hatte er jedesmal hohes Fieber. Die Mutter beobachtete, dass der Morgenharn nicht gelb ist, sondern so hell wie der Tagesurin. Der Junge macht einen sehr lebhaften Eindruck, ist körperlich etwas zurückgeblieben.

Klinische Untersuchung des Probanden IV/5:

18-jähriger, wesentlich jünger wirkender Junge von kräftiger Statur. Deutlicher Fettansatz, der sich vor allem auf den Stamm beschränkt, Fettbauch und Gynäkomastie. Annähernd normale Körperproportionen, normale Grösse, Gang schwerfällig, Bewegungen etwas plump. Gesicht gebräunt, sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Cutis marmorata an den Extremitäten, kein Exanthem, Dermographismus verlängert und verstärkt.

Kopf: Keine Schädelanomalie, normale Schädelgrösse, leicht fliehende Stim. Nase und Ohren äusserlich ohne auffälligen Befund. Flaumartiger Bartwuchs. Schädelkalotte weder druck- noch klopfempfindlich. Nervenaustrittspunkte und Nebenhöhlen frei. Augenbewegungen frei, kein Nystagmus, kein Strabismus, Pupillen unauffällig, normales Sehvermögen. Geruch, Gehör und Geschmack nicht gestört. Mundhöhle, Zunge feucht, weiss belegt, Gebiss intakt, Rachenring reizlos, Tonsillen beiderseits gross und zerklüftet, Würgreflex erhalten.

Hals: Keine Struma, beiderseits mandelgrosse Kieferwinkeldrüsen.

Thorax: Gynäkomastie, Brustkorb symmetrisch, Lunge und Herz unauffällig, Blutdruck 130/80 mm Hg.

Abdomen: Fettbauch mässigen Grades, keine Striae. Leib gut eindrückbar, kein Tiefendruckschmerz. Leber und Milz nicht tastbar. Nierenlager beiderseits frei, keine tastbaren Resistenzen. Äusseres Genitale normal entwickelt, keine Behaarungsanomalien.

Extremitäten: unauffällig.

Zentralnervensystem: Sehnenreflexe seitengleich normal auslösbar. Cremasterreflex beiderseits positiv, Bauchdeckenreflexe in allen Segmenten auslösbar, keine pathologischen Reflexe. Sinnesorgane und Hirnnerven unauffällig.

Psyche: Örtlich und zeitlich orientiert, freundliches und gutmütiges Wesen. Allgemeine Debilität. Sprache nicht gestört, gelegentlich Silbenverwechslung.

Röntgenbefunde: Die Thoraxorgane, die Wirbelsäule und das Hypophysenbett sind normal.

Laborbefunde:

Blutsenkung 3,8 mm, Wassermann und Nebenreaktionen negativ.

Blutchemie: Weltmann 5 R, Thymol 0,6 E, Bilirubin 0,53 mg%, Rest-Stickstoff 47,2 mg%, nach 14-tägiger Behandlung 28,0 mg%, Harnsäure 9,86 mg%.

Serumelektrophorese: Gesamteiweiss 7,55 g%, davon in Relativ-Prozent: Albumine

53,4, alpha-1 6,3, alpha-2 9,1, beta 9,3, gamma 21,9.

Blutbild: Hämoglobin 15,2 g%, Erythrozyten 4,68 Mill/cmm, Leukozyten 6800/cmm, Differentialblutbild unauffällig.

Serumelektrolyte: Natrium 150 mval/l, Kalium 4,5 mval/l, Chlorid 116 mval/l, Bikarbonat 27 mval/l.

Urinstatus: Bei drei Kontrollen o.B.

Kreatinin-Clearance: In hydriertem Zustand 150 ml/min 1,73 m².

Konzentrationsversuch: Nach 28-stündigem Dursten spezifisches Gewicht 1.007, dabei 6,7 kg Gewichtsverlust.

ADH-Test: Nach 5 E Tonephin-Hoechst i. m. keine Abnahme der Harnausscheidung - eine Stunde nach ADH-Injektion 250 ml/30 min Harnausscheidung, Osmolarität 130 mosm/l. Clearance-Untersuchung zur ADH-Refraktärität im distalen Nephron siehe Seite 43, Abb. 6.

2. Familie K

I Über die Ur-Urgrosseltern des Probanden ist nichts bekannt. Die Urgrossmutter (II/9) war die jüngste Tochter und sie kann sich an die Eltern nicht mehr genau erinnern. Sie weiss nicht, ob ein Elternteil mehr als normal getrunken hat.

II/1-5 Die Jungen sind im Alter von 2 - 3 Jahren an Krämpfen (im Volksmund Freisen genannt) gestorben. Die Urgrossmutter (II/9) hat die älteren Brüder nicht mehr gekannt, sie sagt aber, dass die Kinder früher bis zum dritten Lebensjahr mit der Flasche aufgezogen wurden und Malz-Kaffee trinken konnten, soviel sie wollten. Es ist auffällig, dass von neun Nachkommen der Ur-Urgrosseltern fünf männliche Nachkommen im Alter bis zu drei Jahren gestorben sind. Man muss daher annehmen, dass die im frühen Kindesalter verstorbenen Jungen einen Diabetes insipidus hatten. Bei der zahlenmässigen Auswertung dieser Arbeit müssen diese Fälle aber als nicht sicher erwiesen unberücksichtigt bleiben.

II/6 Heterozygote, von früher Jugend bis ins hohe Alter besonders starke Trinkerin, sie hatte nachts zwangshaften Durst und musste aufstehen, um Wasser zu trinken, ca. 1/2 Liter. Mit 82 Jahren gestorben, war verheiratet, hatte keine Kinder.

II/7 Im Alter von sieben Jahren gestorben, Trinkbedürfnis nicht bekannt, Todesursache unbekannt.

II/8 unauffällig, im ersten Weltkrieg gefallen. Vermehrtes Trinkbedürfnis bei seinen Kindern, Enkeln und Urenkeln nicht bekannt.

II/9 Heterozygote, 80 Jahre alt. Hat schon als Kind sehr viel getrunken, am allerliebsten Wasser, höchstens noch Tee und Kaffee, aber nicht nachts.

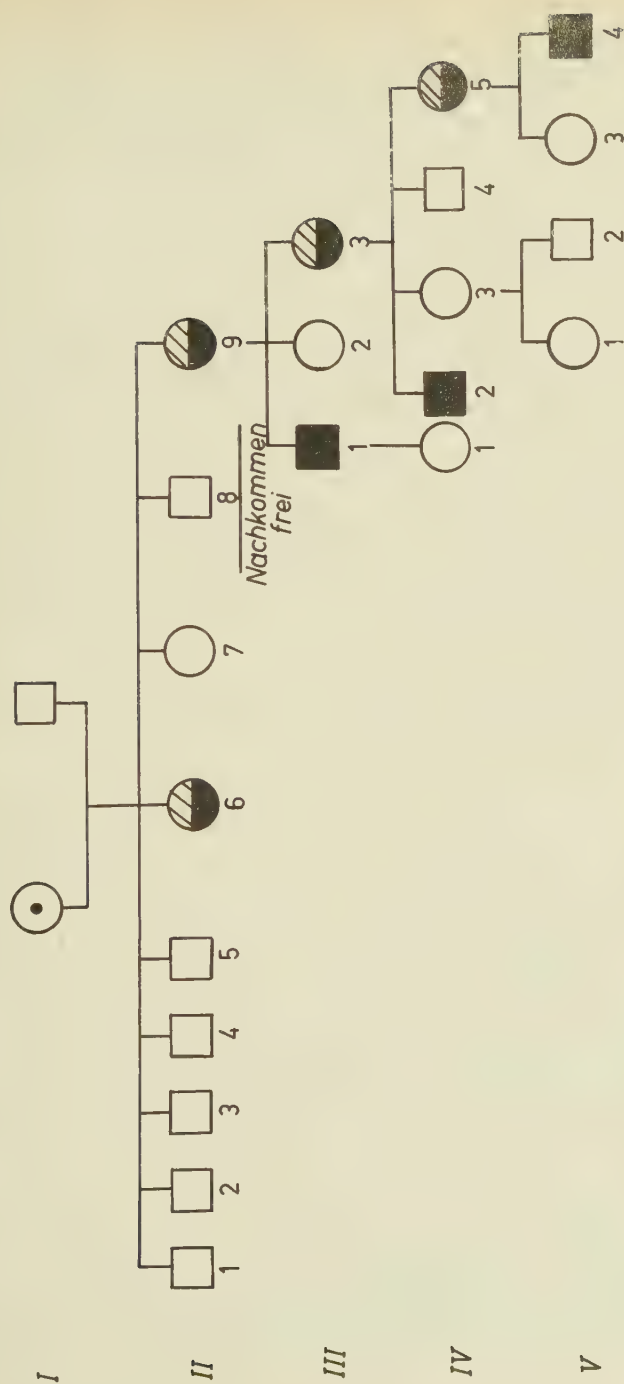


ABBILDUNG 2: Stammbaum K

Seit zwei Jahren trinkt sie noch täglich zwei bis drei Liter, früher war es mehr. Sie kann sich nicht erinnern, dass während dreier Graviditäten das Trinkbedürfnis zugenommen habe.

- III/1 Hemizygoter, als Kind schon unglaubliche Flüssigkeitsmengen getrunken, als junger Mann mit Leichtigkeit täglich zehn Liter, am liebsten Bier. Mit 45 Jahren 1945 an einer angeblichen Nierenerkrankung in der Gefangenschaft gestorben.
- III/2 mit 16 Jahren an Grippe gestorben, sei sonst gesund gewesen, kein vermehrtes Trinkbedürfnis.
- III/3 Heterozygote, hat schon als Kind sehr viel getrunken, täglich zwei bis drei Liter und oft mehr, in der Nacht nicht, dafür aber in der Frühe nach dem Aufstehen Wasser aus grossen Töpfen. 1958 mit 60 Jahren an Apoplexie bei Plasmocytom gestorben.
- IV/1 unauffällig, verheiratet, keine Kinder.
- IV/2 Hemizygoter, als Säugling dauernd gebrochen, gedieh erst, als er von Brust auf Flasche umgestellt wurde. Trank etwa drei bis vier Liter täglich. Er sagte, er könne nie Bauer sein, da er auf jedem Feld einen Brunnen haben müsste. Im Weltkrieg gefallen.
- IV/3 trinkt nicht sehr viel, normalerweise nur zu den Mahlzeiten, ca. 1 Liter Flüssigkeit täglich, Tee, Kaffee und Limonade. Zwischen den Mahlzeiten trinkt sie nichts. Kein vermehrtes Trinkbedürfnis während zweier Graviditäten.
- IV/4 unauffällig, Clearance-Untersuchung siehe Seite 44, Abb. 6, S. 43.
- IV/5 Heterozygote, konnte schon immer in grossen Zügen trinken, am liebsten Himbeersaft, Bier, Limonade, Kaffee, aber auch Wasser, Gesamtmenge täglich etwa 2 Liter, manchmal auch mehr. Einige Jahre hat sie auch nachts getrunken, jetzt schläft sie nachts wieder durch. Gegen Ende der beiden Schwangerschaften zunehmend starken Durst - bei der ersten noch auffallender - mit täglicher Flüssigkeitsaufnahme von täglich 3 - 4 Liter. Während der Schwangerschaften keine Beinödeme, Leib beide Male sehr stark. Nach den Schwangerschaften hat das Trinkbedürfnis wieder langsam abgenommen. Clearance-Untersuchung siehe Seite 44, Abb. 6, S. 43.
- V/1 unauffällig.
- V/2 5-jähriger Junge, Otitis mit sechs Monaten, Tonsillektomie wegen rezidivierender Otitis mit 2 1/2 Jahren, seither keine Otitis mehr aufgetreten. Ausser der vermehrten Infektanfälligkeit als Säugling und Kleinkind im Frühjahr 1958 Anämie. Trinkt jetzt etwa 1 1/2 Liter Limonade täglich, gibt aber zu, zur Wasserleitung zu gehen, wenn es die Mutter nicht sieht. Gros-

ser, gut entwickelter, schlanker Junge, macht frischen und gesunden Eindruck, ist geistig sehr rege.

- V/3 unauffällige Säuglingsentwicklung, mit 1 Jahr gelaufen. An Krankheiten als Kleinkind Keuchhusten und Otitis, schläft nachts durch, vermehrtes Trinkbedürfnis ist nicht sicher nachweisbar.
- V/4 Proband, 2 7/12 Jahre alt, Hemizygoter. Normale Geburt, Geburtsgewicht 3650 g. Die ersten 6 Wochen wurde das Kind gestillt und hat ganz normal an Gewicht zugenommen. Mit 3 Monaten zum ersten Mal für einige Tage ungeklärtes Fieber bis 39 Grad. Mit 5 Monaten ziehender Husten mit leichten Temperatursteigerungen, nächtliche Hustenanfälle erfolgten nicht. Der Hausarzt nahm Pertussis an. Es bestand kein Kontakt mit Pertussis-Kindern. Nach einer zweiwöchigen Aureomycinbehandlung Abklingen des Hustens. Anschliessend hat sich das Kind sehr gut erholt, Gewicht mit 6 Monaten 7100 g. Mit 10 Monaten erneut Fieber bis 41,5 Grad mit Husten und starker Verschleimung. Das Fieber ist nach einigen Tagen wieder abgefallen. Weiterhin aber immer wieder Fieberschübe und häufiges Erbrechen, gelegentlich Obstipation. Das Kind verweigerte fast alle Nahrung, Verlangen nur nach Malzkaffee. Mit 10 1/2 Monaten stationäre Aufnahme in einem Kinderkrankenhaus, dort wurde eine Pneumonie angenommen. Trotz wiederholter antibiotischer Behandlung kam es immer wieder zu Fieberschüben, für die keine Ursache gefunden wurde. Das Kind machte während der Fieberschübe mehrmals einen lebensbedrohlichen Eindruck. Die 6-wöchige stationäre Behandlung brachte keine Besserung und das Kind wurde im Alter von 12 1/2 Monaten in die Universitäts-Kinderklinik zur Klärung der Diagnose überwiesen.

Klinische Untersuchung:

Temperatur 39,5 Grad, Gewicht 6600 g, Gewichtsdefizit 3500 g, Längendefizit 7 cm. Atrophes, aschgraues Kind in sehr schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand. Fehlen des subcutanen Fettpolsters. Haut ganz trocken und schuppig, in weiten Falten abhebbar. Kind an der Umgebung sehr interessiert, macht geistig normalen Eindruck, hebt den Kopf nur mit Mühe, kann mit fremder Hilfe nur mit Mühe auf den Beinen stehen. Skelett unauffällig, keine Rachitiszeichen, grosse Fontanelle knapp einmal ein Querfinger. Fraglicher Mastoideklopfeschmerz, Trommelfelle beiderseits verdickt und matt, rechts zentrale Perforation, Augen und Augenfundus unauffällig, neurologisch o. B. innere Organe o. B.

Röntgenbefunde: Skelett-, Schädel- und Sellaaufnahmen o. B.

Laborbefunde:

Blutsenkung 15 mm, Reststickstoff 35,7 mg%, Gesamteiweiss 6,7 g%.
Blutbild: Hämoglobin 12,6 g%, Erythrozyten 2,74 Mill./cmm, Leukozyten 12000, Differentialausstrich, abgesehen von einer Eosinophilie von 15 % und einer geringen Linksverschiebung, unauffällig.

Serumelektrolyte: Chlor 144 mval/l, Natrium, Kalium und Bikarbonat unauffällig.

Urinstatus: Protein opal, sonst chemisch und morphologisch o.B.

Vorläufige Diagnose:

Chronische Otitis media beiderseits.

Verlauf:

Die Otitis media heilte unser Antibiotica und nach drei kleinen Bluttransfusionen innerhalb von zehn Tagen ab. Anorexie und Fieberschübe bestanden weiter. Während der zweiten Woche klinischer Beobachtung fiel auf, dass das Kind die Nahrung weitgehend verweigerte, jederzeit aber bereit war, grosse Mengen zu trinken. Eine erneute Blutuntersuchung ergab einen Reststickstoff von 50 mg% und eine Hypernatriämie (siehe Tabelle 7, Seite 55). Polydipsie und Hypernatriämie gaben Anlass, die Verdachtsdiagnose Diabetes insipidus zu stellen. Es wurden deshalb Konzentrationsversuch und ADH-Test sowie die Bestimmung des ADH-Plasmaspiegels durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigten den Verdacht und sind für die nephrogene Form typisch.

Konzentrationsversuch:

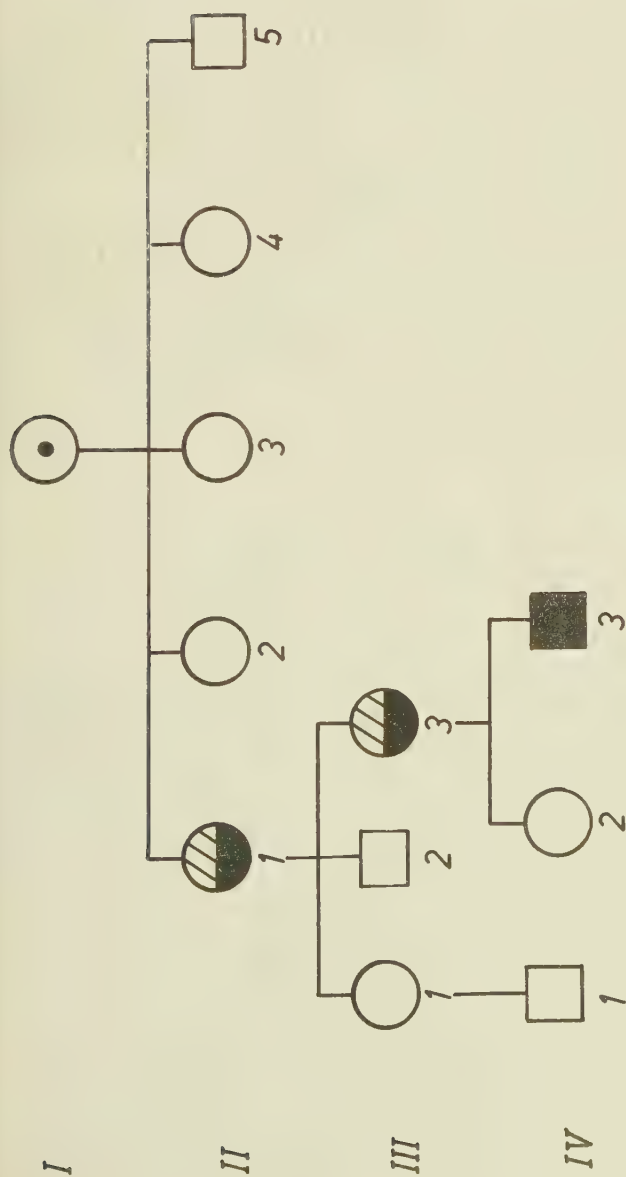
Nach 24-stündigem Dursten maximales spezifisches Gewicht von 1.008, das Harnvolumen hat, in 4-stündigen Abständen gesammelt, nicht signifikant abgenommen und betrug in der letzten Sammelperiode 30 ml/4 std.

ADH-Test:

Nach 0,25 E Tonephin i. v. maximales spezifisches Gewicht von 1.004, keine Abnahme des Harnvolumens. ADH-Plasmaspiegelbestimmung siehe Seite 38.

Weiterer Verlauf:

Nach Klarstellung der Diagnose bekam das Kind eine altersgemässe elektrolytarme Kost und zusätzlich täglich 1 Liter 10 %igen Zuckertee. Unter dieser Behandlung hat das Kind während der weiteren stationären Behandlung keinen weiteren Tag Fieber gehabt. Die Anorexie machte noch Schwierigkeiten, der statische Rückstand wurde im Laufe von wenigen Wochen etwas aufgeholt. Die Serumelektrolytwerte lagen stets an der oberen Grenze der Norm oder waren geringfügig erhöht (siehe Tabelle 7, Seite 55). Entlassungsgewicht 7000 g (siehe Abb. 7, Seite 51 - Gewichtsverlauf). Wegen schlechten Gedeihens im Alter von 2 1/12 Jahren nochmalige Klinikbehandlung von 3-monatiger Dauer. Mit Cortison unter Antibioticaschutz machte der Junge erhebliche psychosomatische Fortschritte. Bei der Entlassung im Alter von 2 4/12 Jahren Körpergewicht 10600 g.



○● heterozygote weibliche Genträgerin
○ ohne Teilmanifestation

ABBILDUNG 3: Stammbaum F

3. Familie F

- I Heterozygote, mit 80 Jahren an Altersschwäche gestorben, weiter nichts bekannt.
- II/1 Heterozygote, vermehrtes Trinkbedürfnis, das von der Mutter und der Tante des Probanden unabhängig bestätigt wird. Mit 65 Jahren nach einem Unfall gestorben.
- II/2-4 Halbgeschwister von II/1, nichts näheres bekannt.
- II/5 unauffällig, nach dem ersten Weltkrieg gestorben, Todesursache unbekannt.
- III/1 unauffällig, kein vermehrtes Trinkbedürfnis während der Schwangerschaft.
- III/2 unauffällig, mit 21 Jahren an einem Milztumor gestorben.
- III/3 Heterozygote, 39 Jahre alt. Ausser Masern, Scharlach und Otitis keine erwähnenswerten Krankheiten durchgemacht. Normale Schulentwicklung, normale körperliche Entwicklung, Menarche mit 13 Jahren. Zwei normale Schwangerschaften, keine Zunahme des Trinkbedürfnisses. Trinkt seit Kindheit etwas mehr als normal, etwa 1 - 1 1/2 Liter täglich, am liebsten Wasser, Kaffee und Tee, trinkt auch zwischen den Mahlzeiten.
- IV/1 unauffällig, 14 Jahre alt.
- IV/2 unauffällig, 14 Jahre alt.
- IV/3 Proband, 8 8/12 Jahre. Normale Geburt, Geburtsgewicht 4000 g. Sehr schlechtes Gedeihen, im ersten Lebensjahr bei Flaschennahrung Gewichtszunahme nur 1000 g. Seit dem vierten Lebensmonat bis heute sehr häufig Anginen. Mit einem Jahr Masern und anschliessend Keuchhusten. Im Anschluss an eine leichte Grippe im Alter von 1 6/12 Jahren ist der Mutter aufgefallen, dass der Junge vermehrten Durst hat. Er habe damals täglich 1,5 Liter Wasser getrunken. Nachdem das Kind das Laufen erlernt hatte - mit 3 Jahren - trank es alles erreichbare Wasser aus Blumenvasen, aus der Closettschüssel und sogar Urin aus dem Nachtopf. Die Eltern versuchten mit Strenge, dem Kind die "Trinksucht" abzugewöhnen, aber es gab keine Ruhe, bis es auf irgendeine Weise wieder zu Wasser kam. Die Mutter war jahrelang mit dem Jungen in kinderärztlicher Behandlung. Wiederholte Therapie mit Nebennierenrindenhormonen brachte keine Besserung. Im Jahre 1952/53 längerer Krankenhausaufenthalt, angeblich zum Milieuwechsel. Dort wurde keine sichere Diagnose gestellt. Wegen des Trinkbedürfnisses kam der Junge in stationäre Beobachtung einer Psychiatrischen Kinderklinik, da eine psychogene Trinksucht angenommen wurde. Von dort Überweisung in die Universitäts-Kinderpoliklinik. In letzter Zeit hat das Kind täglich 3 1/2 Liter Flüssigkeit getrunken. Es verlangt etwa in Abständen von 15 Minuten zu trinken und wacht in der Nacht zweimal wegen zwangshaften Dursts auf.

Klinische Untersuchung:

Rotblonder, 8 8/12-jähriger Junge in reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Grösse 111 cm, Körpergewicht 19 kg, entspricht einem Kind im Alter von 5 3/12 Jahren. Haut rau und trocken, geringes Unterhautfettgewebe. Gelenke frei beweglich, keine Skelettdeformitäten. Sinnesorgane unauffällig. Vollständiges Milchgebiss und ein Dauermolarer vorhanden, Karies an fast allen Zähnen. Hypertrophe Tonsillen. Keine auffälligen Lymphknoten tastbar, keine Struma. Herz und Lunge unauffällig. Leber am Rippenbogen, Milz nicht tastbar, Nierenlager frei. Zentralnervensystem unauffällig.

Psyche: Mit undeutlicher und verwaschener Artikulation spricht er meist nur "Zwei-Wort-Sätze". Im Verhalten und Auftreten zeigt der Junge erhebliche Unruhe, geht aber bereitwillig auf die Untersuchungssituation ein. Auffällig ist eine globale und verkrampfte Handmotorik, wobei das Spiel mit den Fingern noch keine Differenzierung erfahren hat. Während der ganzen Untersuchung war ein deutliches Grimassieren feststellbar. Beim BÜHLER-HETZER-Test erreichte der Junge ein Entwicklungsalter von 4 11/12 Jahren. Der Intelligenztest nach HAMBURG-WECHSLER ergab einen IQ von 58.

Röntgenbefunde: Schädelaufnahmen sowie Tomogramme der Sella ergaben keinen pathologischen Befund.

Laborbefunde:

Blutsenkung 16/30 mm, Wassermann und Nebenreaktionen negativ, Sabin-Feldmann-Test negativ.

Serumelektrophorese: Gesamteiweiss 5,7 g%, davon in Relativ-Prozent: Albumine 57,3, alpha-1 4,3, alpha-2 9,7, beta 11,8, gamma 16,9.

Blutbild: Hämoglobin 15,5 g%, Erythrozyten 4,60 Mill/cmm, Leukozyten 6700/cmm, Differentialblutbild unauffällig. Die Kontrolle des Blutbildes nach zwei Tagen in hydriertem Zustand ergab Hämoglobin 12,1 g%, Erythrozyten 4,08 Mill/cmm.

Serumelektrolyte: Natrium 158 mval/l, Kalium 4,5 mval/l, Chlor 119 mval/l.

Urinstatus: Bei mehreren Kontrollen chemisch und morphologisch o. B.

Konzentrationsversuch: Nach zehnstündigem Dursten spezifisches Gewicht 1,010.

24-Stunden-Flüssigkeitsbilanz: Trinkmenge 5300 ml, Harnausscheidung 5860 ml.

ADH-Test: Nach 2 E Tonephin-Hoechst i.m. keine Abnahme der Harnausscheidung, maximales spezifisches Gewicht 1,001, siehe Tabelle Seite 40, Tab. 5.

Verlauf:

Nach 6-wöchiger Behandlung mit freier Flüssigkeitswahl und salzarmer, leichter Kost kein wesentlicher Fortschritt zu beobachten. Es bestanden Temperaturen bis 38 Grad, die unter genügender Flüssigkeitszufuhr fallende Tendenz zeigten. Zur Kontrolluntersuchung nach drei Monaten kam das Kind wieder in dehydriertem Zustand, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei Erstaufnahme. Gewicht 19,5 kg, Grösse 112 cm. Der Appetit war sehr schlecht, es bestanden subfebrile Temperaturen, die unter grosser Flüssigkeitszufuhr abfielen. Nach 3-wöchiger Behandlung Gewichtszunahme von 1,8 kg.

4. Familie D:

Aus der Familienanamnese ist bekannt, dass der Grossvater mütterlicherseits sehr viel getrunken haben soll, dass die Mutter und eine Tante überdurchschnittlich viel trinken und dass von den fünf Geschwistern drei Brüder im Alter von 4, 7 (D. H. und D. G. publiziert von LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK 71) und 8 1/2 Jahren an einem in der Universitäts-Kinderklinik Marburg/Lahn beobachteten nephrogenen Diabetes insipidus leiden. Die Klinikeinweisung des Patienten D. J. erfolgte wegen der seit der fünften Lebenswoche nach dem Abstillen beobachteten mangelnden Gewichtszunahme und hartnäckiger Obstipation.

Klinische Untersuchung:

4 Monate alter, dystropher Säugling mit halonierten Augen in schlechtem Allgemein- und Pflegezustand. Gewicht 4300 g, Gewichtsdefizit 1800 g. Altersmässige Grösse. Sonst kein pathologischer Organbefund zu erheben.

Röntgenbefund: Das i. v. Pyelogramm zeigt bei schneller Kontrastmittelausscheidung keinen sicheren pathologischen Befund.

Laborbefunde:

Reststickstoff 30 mg%, Calcium 11,8 mg%.

Blutbild: Hamoglobin 14 g%, Erythrozyten 4,11 Mill/cmm, Leukozyten 5800/cmm, davon im Differentialausstrich Lymphozyten 60 %, Stabkernige 2 %, Segmentkernige 36 %, Monozyten 2 %.

Serumelektrolyte: Natrium 156 mval/l, Kalium 4,5 mval/l, Chlor 112 mval/l, Bikarbonat 25 mval/l.

Serumelektrophorese:

Alter	4 Mon.	7 Mon.	8 1/2 Mon.	9 1/2 Mon.
Gesamteiweiss/ g%	6,48	5,04	6,0	6,3
Albumine/Rel. %	57,0	63,6	57,9	65,4
alpha-1/Rel. %	5,8	7,0	10,3	4,4
alpha-2/Rel. %	14,5	10,9	17,3	9,8
beta/Rel. %	12,2	12,4	10,8	11,2
gamma/Rel. %	10,5	6,1	3,7	9,2

Beurteilung: Vermehrung der alpha-2- und Verminderung der Gamma-Globuline gegenüber der altersmässigen Norm.

Konzentrationsversuch: Ansteigen des spezifischen Gewichts auf 1.010.

ADH-Test: Nach 2,5 E Tonephin-Hoechst maximales spezifisches Gewicht 1.004.

Verlauf:

Bei Ernährung mit Eledon und Pelargon wurden in den ersten Tagen Temperaturen bis 39 Grad gemessen. Es bestand eine hartnäckige Obstipation. Unter Behandlung mit salzarmer Kost (Aletosal, salzloses Gemüse) und Zufuhr steigender Mengen

von physiologischer Traubenzucker- und Hartmannscher Lösung mittels Dauertropfsonde in den Magen wurde der Säugling allmählich fieberfrei und nahm an Gewicht zu. Bei zusätzlicher Flüssigkeitszufuhr von 1570 ml und Urinmengen um 1500 ml mit einem spezifischen Gewicht um 1.001 war der Säugling zunächst gut eingestellt. Wiederholte Infekte der oberen Luftwege, die zum Teil sehr hartnäckig und mit hohen Fieberschüben verliefen, brachten immer wieder Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes und erforderten mehrfach antibiotische Behandlung. Im 7. Lebensmonat wurde die Magendauertropfösung durch Tee ersetzt und auf orale Verabreichung der Flüssigkeit mit der Flasche übergegangen. In zweistündigen Abständen wurden, über den Tag verteilt, 1000 g Nahrung und maximal 2000 ml Tee gefüttert. Bei diesen Flüssigkeitsmengen, die zuletzt gut getrunken wurden, war der Säugling fieberfrei und nahm an Gewicht zu. Im Alter von 9 Monaten wurde das Kind entlassen und konnte fast frei sitzen.

5. Familie B:

Familienanamnese: Bei der Mutter besteht kein vermehrtes Trinkbedürfnis, die Grossmutter mütterlicherseits soll reichlich trinken, weitere Trinker in der Familie nicht bekannt. Die Eltern haben ausser dem Probanden noch einen dreijährigen Jungen, welcher gesund ist und kein vermehrtes Trinkbedürfnis aufweist.

Eigenanamnese B. J.: Schon in den ersten Lebenstagen fielen bei dem nach normaler Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht von 3600 g geborenen Säugling bereits in der Entbindungsanstalt erhöhte Temperaturen auf. Nächtliche Unruhe, trockene und zeitweise aufgesprungene Lippen wurden beobachtet. Zu Hause weiterhin Fieber, Obstipation und Erbrechen. Deshalb im Alter von 6 Wochen erstmalige Krankenhausaufnahme. Ausser einer linksseitigen Otitis media wurde keine Ursache für das Fieber gefunden. Behandlung mit Antibiotica und Pyramidon blieb ohne Erfolg. Es bestanden Temperaturen zwischen 36,2 und 40,2 Grad. Es erfolgte wegen erfolgloser Behandlung Aufnahme in einem Kinderkrankenhaus. Auch dort wurden mit Antibiotica, Bluttransfusionen, Cortison, Megaphen, Pyramidon, Infusionen sowie einer rechtsseitigen Antrotomie die septischen Temperaturen nicht beeinflusst. Differentialdiagnostisch dachte man an eine Encephalitis. Einer Hypermatriämie und Hyperchlorämie schenkte man keine weitere Beachtung. Zu Hause bestanden Fieber und Obstipation weiter. Im Alter von 7 Monaten fiel der Mutter auf, dass das Kind vermehrten Durst hatte. Ausser der altersmässigen Säuglingsernährung hat das Kind zusätzlich 600 g pro Tag getrunken und ist dabei nur kurzfristig fieberfrei geblieben. Mit 11 Monaten ständig Fieber über 39 Grad und schlechte Gewichtszunahme, daher erneute Aufnahme in das örtliche Krankenhaus. Wegen des erhöhten Natriumwertes im Serum (189 mval/l), des niedrigen spezifischen Gewichtes und der verminderten NaCl-Ausscheidung (421 mval/l) im 24-Stunden-Sammelurin wurde die Verdachtsdiagnose eines nephrogenen Diabetes insipidus gestellt. Da es unter kochsalzärmer Ernährung und ausreichenden Flüssig-

keitsmengen nicht gelang, den Säugling fieberfrei zu bekommen, erfolgte die Verlegung in die Universitäts-Kinderklinik Marburg/Lahn.

Klinische Untersuchung:

11 Monate alter, hochgradig dystropher Säugling mit einem Gewicht von 5100 g, Gewichtsdefizit 4700 g, Länge 67 cm, Längendefizit 7 cm. Es bestand fahle Blässe, starke Exsikkose und statische Retardierung. Der Säugling konnte noch nicht mit Unterstützung sitzen und hob den Kopf nur wenig. Sonst war kein pathologischer Organbefund zu erheben. Die Aufnahmetemperatur betrug 39,6 Grad.

Laborbefunde:

Reststickstoff 35 mg%, Calcium 11 mg%, Blutsenkung 45 mm/h.

Blutbild: Hämoglobin 10,6 g%, Erythrozyten 2,73 Mill./cmm, Leukozyten 15200/mm. Im Differentialausstrich, abgesehen von einer leichten Linksverschiebung, keine Besonderheiten.

Serumelektrolyte: Natrium 160 mval/l, Chlor 100 mval/l.

Serumelektrophorese:

Alter	11 Mon.	13 Mon.
Gesamteiweiss/g%	6,84	6,0
Albumine/Rel. %	64,8	64,5
alpha-1/Rel. %	5,3	6,5
alpha-2/Rel. %	18,0	9,2
beta/Rel. %	8,2	11,6
gamma/Rel. %	3,7	8,6

Beurteilung: Vermehrung der alpha-2- und Verminderung der gamma-Globuline gegenüber der altersmässigen Norm.

ADH-Test: Nach 0,5 E Tonephin-Hoechst maximales spezifisches Gewicht 1.005.

Verlauf:

Behandlung mit physiologischer Traubenzucker- und Hartmannscher Lösung mittels Magendauertropfsonde. Bei 2100 ml Flüssigkeitszufuhr wurde der Säugling über längere Zeit fieberfrei, dabei Normalisierung der Elektrolytwerte. Wegen interkurrenter Infekte erhielt der Säugling kurzfristig Penicillin. Nach 8-wöchiger Flüssigkeitszufuhr mittels Dauersonde wurde die Flüssigkeit in stündlichen Abständen mit der Flasche verabreicht, insgesamt 1000 g Nahrung und 1800 g Tee in sechs Einzelgaben. Darauf machte das Kind statisch erhebliche Fortschritte, es konnte über längere Zeit frei im Bett sitzen und zeigte grossen Bewegungsdrang.

6. Sporadischer Fall P:

Familienanamnese: Die Mutter leidet seit Kindheit an chronischer Obstipation. Ein ausgesprochenes Trinkbedürfnis ist in der Familie und in der weiteren Verwandtschaft nicht bekannt.

Eigenanamnese P. U.: Seit den ersten Lebenstagen besteht hartnäckige Obstipation und in der letzten Zeit fiel der Mutter mangelnde Gewichtszunahme auf.

Klinische Untersuchung:

4 Monate alter, dystropher, sehr blasser Säugling mit stark herabgesetztem Hautturgor, eingesunkener Fontanelle und trockener Haut. Gewicht 4900 g, Gewichtsdefizit 500 g, Länge altersmässig. An den inneren Organen war kein pathologischer Befund zu erheben.

Laborbefunde:

Reststickstoff 30 mg%, Calcium 11,8 mg%, Blutsenkung 10 mm/h.

Blutbild: Hämoglobin 14,4 g%, Erythrozyten 4,19 Mill/cmm, Leukozyten 12600/cmm. Differentialausstrich unauffällig.

Serumelektrolyte: Natrium 154 mval/l, Kalium 4,8 mval/l, Chlor 108 mval/l, Bikarbonat 25 mval/l.

ADH-Test: Nach 2,5 E Tonephin-Hoechst i. m. und 0,5 E i. v. spezifisches Gewicht 1.002.

Verlauf:

Bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr mit Magendauertropf sank das Fieber in wenigen Tagen auf normale Werte ab. Im Alter von 5 Monaten Absetzen der Magendauersonde. Der Säugling trank 1500 ml Tee und war dabei weiterhin fieberfrei. Ein Anhalt für eine psychosomatische Retardierung bestand nicht.

II. SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSE

Die Sicherung der Diagnose des nephrogenen Diabetes insipidus bedarf ausser der Symptomatologie noch spezifischer Untersuchungen. Während bei familiärem Vorkommen bei den hemizygoten Genträgern die Diagnose keine grösseren Schwierigkeiten bereitet - es würde hier ein einfacher ADH-Test genügen - sind bei heterozygoten Genträgerinnen und sporadischen Fällen noch weitere Untersuchungen erforderlich.

1. Befunde von ADH im Plasma

Wie in der Pathogenese kurz gestreift, hat BUCHBORN (11) durch den hochempfindlichen und spezifischen Test an der Erdkröte *Bufo vulgaris* die Möglichkeit geschaffen, den ADH-Plasmaspiegel quantitativ zu bestimmen. Weiter konnte der Autor zeigen, dass zwischen der Höhe der ADH-Werte und der Serumosmolarität direkte Beziehungen bestehen (12-14). Diese Relation gilt für Personen unter Normalbedingungen, sowie im Hydrations- und Durstzustand und auch für die klassische Krankheit des Wasserstoffwechsels, den nephrogenen Diabetes insipidus, unter der Voraussetzung, dass die Osmoregulation durch eine chronische Serumhyperosmolarität nicht gestört ist (12-14, 71).

Die ADH-Plasmaspiegel-Untersuchungen wurden mit Ausnahme der Bestimmung "i" nach vorausgehender 12-stündiger Durstperiode durchgeführt. Im Falle F/IV, 3 wurde, da die erste Untersuchung "h" in extremem Dehydrationszustand erfolgte, eine zweite Bestimmung ("i") nach 6-stündigem Flüssigkeitsentzug vorgenommen (Tab. 4).

Ergebnisse:

Die Adiuretinplasmaspiegel zeigen, dass eine ADH-Ausschüttung stattfindet, also ein zentraler Diabetes insipidus ausgeschlossen werden kann. Allerdings ist die ADH-Ausschüttung mit Ausnahme der Bestimmung "i", die an der unteren Grenze des normalen Schwankungsbereiches liegt, auffallend niedrig. Die Werte mussten nach der Beziehungskurve von BUCHBORN (14) im Verhältnis zur Serumosmolarität mehr als doppelt so hoch liegen. Auch bei LINNEWEL, BUCHBORN und DEIBRÜCK (71) hat der Säugling 1 a bei der ersten Bestimmung ("d") im Alter von 8-12 Jahren einen erniedrigten Wert im Verhältnis zur Serumosmolarität. Die Autoren diskutieren daher die Möglichkeit einer gewissen Unreife des neurohypophysären Systems und eine herabgesetzte Sensibilität der Osmorezeptoren oder aber eine cerebrale Schädigung infolge ausgeprägter chronischer Hyperosmolarität als Ursache. Aus den Ergebnissen "e und f" des Säuglings 1 a und dem Ergebnis "i" des Probanden F/IV, 3 ist zu folgern, dass nach längerer Hydrierung und entsprechender Abnahme der Serumosmolarität die Empfindlichkeit der Osmorezeptoren und des neurohypophysären Systems zur Norm ansteigt. Dadurch lassen sich, wie diese Befunde zeigen, ADH-Plasmawerte erzielen, die im normalen Schwankungsbereich liegen.

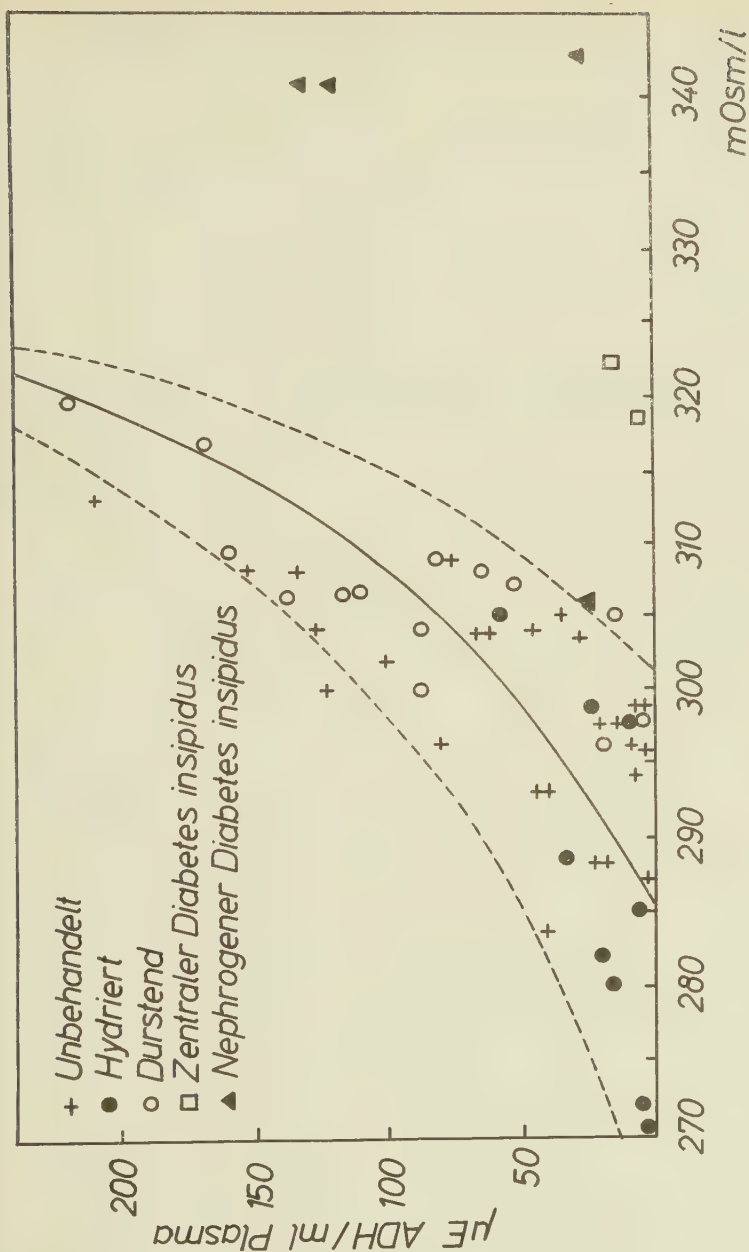


ABBILDUNG 4: Beziehung zwischen Serumosmolarität und ADH-Plasmaspiegel bei gesunden Normalpersonen und beim zentralen Diabetes insipidus. Regressionskurve und Standardabweichung (BUCHBORN, Habilitationsschrift 1957), ergänzt mit eigenen Fällen des nephrogenen Diabetes insipidus.

Bestimmung des ADH-Plasmaspiegels nach der Methode von BUCHBORN (11):

an gesunden Säuglingen (LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (11):

Alter	μ E ADH/ml Plasma	Osmolarität mosm/l Serum	mval/l		
			Na	K	Cl
a) 6/12 J.	0	270	138	6,1	97
b) 13/12 J.	30	288	144	5,9	96
c) 13/12 J.	4	272	141	-	-

Säugling 1 a (LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK, 71)

d) 8/12 J.	230	367	174	6,4	123
e) 11/12 J.	865	346	167	5,3	120
f) 15/12 J.	300	332	164	5,0	108

an eigenen Fällen: Familien K, F und R

g) K. V/4 14/12 J.	125	342	158	4,65	123
h) F. IV/3 9 J.	27	343	174	4,45	122,8
i) F. IV/3 9 J.	23	306	138	3,9	104
k) R. IV/5 18 J.	136	342	170	4,85	118
l) R. III/8 45 J.	136	342	144	4,25	102

TABELLE 4

2. Untersuchungen zum Nachweis der ADH-Refraktärität im distalen Nephron

- a) Den ADH-Test haben FORSSMAN (44), WARING (98) und WILLIAMS (105) beim nephrogenen Diabetes insipidus zum ersten Mal durchgeführt.

Im folgenden werden die ADH-Tests des Probanden F/IV/3 und seiner Mutter F/III/3 berichtet. Als Kontrollpersonen dienten zwei herz- und nierengesunde, 50-jährige Frauen.

Bei dem 8 9/12 Jahre alten Probanden F/IV/3 Beginn des Tests nach zweistündigem Dursten, wobei der Ham ab einer Stunde vor bis zwei Stunden nach exogener ADH-Zufuhr in viertelstündigen Perioden gesammelt wurde. Der junge war also zum Zeitpunkt der ADH-Injektion zumindest in einem latenten hydropenischen Zustand. Nach intramuskulärer Injektion von 2 E ADH (Tonephin-Hoechst) kam es weder zu einem Ansteigen des spezifischen Gewichtes, noch zu einer Antidiurese. Die Ausscheidung der Elektrolyte hat sich während des ganzen Versuches nicht signifikant geändert, die Werte sind extrem erniedrigt (Tabelle 5).

Bei der 39-jährigen heterozygoten Mutter F/III/3 des Probanden wurde die Untersuchung morgens um 8.30 Uhr begonnen, sie war 4 Stunden nüchtern. Bis zum Ende der Untersuchung wurde keine Flüssigkeit zugeführt. Spontanentleerungen der Blase in 30-Minuten-Perioden. Nach einstündiger Vorperiode Injektion i. v. von 1,5 E ADH (Abb. 5).

Beide Kontrollpersonen waren 12 Stunden nüchtern. Zur Erreichung einer maximalen Harnverdünnung wurden vor Beginn der Untersuchung je 750 ml Tee verabreicht. Mittels spontaner Blasenentleerung erfolgte das Sammeln des Harns in 30-Minuten-Perioden. Ebenfalls nach einstündiger Vorperiode i. v. Injektion von 1,5 E ADH (Abb. 5).

Ergebnisse:

Die sonst gesunde Heterozygote F/III/3 (RR 115/80 mm Hg, Urin chemisch und morphologisch unauffällig) zeigte kein deutliches weiteres Ansprechen auf exogenes ADH. Die Harnosmolarität ist bei einem bereits erhöhten Ausgangswert - vorausgehend 4-stündige Durstperiode - nicht über 450 mosm/l (spez. Gewicht ca. 1.012) angestiegen. Die Hammenge ist maximal um 25 ml/30 min abgefallen und betrug im Minimum 55 ml/30 min. Anders liegen die Ergebnisse der Kontrollpersonen. Nach exogener ADH-Zufuhr zeigen beide Versuchspersonen eine deutliche Diuresehemmung. Der Minimalwert wird nach 120 - 150 Minuten erreicht und beträgt je 10 ml/30 min. Die Harnosmolarität ist dabei maximal angestiegen. Während CARTER und SIMPKISS (23) bei Heterozygoten und Kontrollpersonen keine signifikante Differenz in der Harnausscheidung nach ADH-Injektion beobachten konnten, lassen die eigenen ADH-Versuche erkennen, dass die Ergebnisse bei der Heterozygoten und den Kontrollpersonen deutlich verschied-

Zeit Min.	Ham ml	NaCl		Na		K		Ca		PO ₄		spez. Gew.
		mval/l	mval/g	mval/l	mval/g	mval/l	mval/g	mval/l	mval/g	mval/l	mval/g	
30	230	10,3	2,4	9,3	2,1	2,8	0,6	0,3	0,08	42,6	9,8	1.000
45	91	12,0	1,1	11,3	1,0	2,1	0,2	0,4	0,04	36,6	3,3	1.000
60	125	13,7	1,7	15,5	1,9	3,2	0,4	0,4	0,05	18,0	2,2	1.000
75	85	13,7	1,1	14,9	1,3	3,8	0,3	0,4	0,03	19,2	1,6	1.000
90	127	10,3	1,3	12,0	1,5	2,2	0,3	0,5	0,06	27,1	3,4	1.000
105	150	10,3	1,5	12,5	1,9	4,7	0,7	0,4	0,06	31,0	4,6	1.000
120	107	8,5	0,9	9,2	1,0	6,1	0,6	0,4	0,04	33,1	3,5	1.001
135	74	2,6	0,2	4,0	0,3	4,8	0,4	0,3	0,02	31,4	2,4	1.001
150	83	2,6	0,2	3,5	0,3	4,5	0,4	0,2	0,02	38,7	3,2	1.001
165	61	2,6	0,2	6,5	0,4	5,1	0,3	0,2	0,01	33,7	2,1	1.000
180	100	5,1	0,5	10,3	1,0	7,0	0,7	0,4	0,04	33,7	3,4	1.000
zusammen	1,233	91,7	11,1	109,9	12,7	46,3	4,9	3,9	0,45	348,7	39,9	

TABELLE 5: ADH - Test Proband F IV/3, 8/12 Jahre, nach 2-stündiger Durstperiode, 2 E ADH i. m. nach 60 Min.

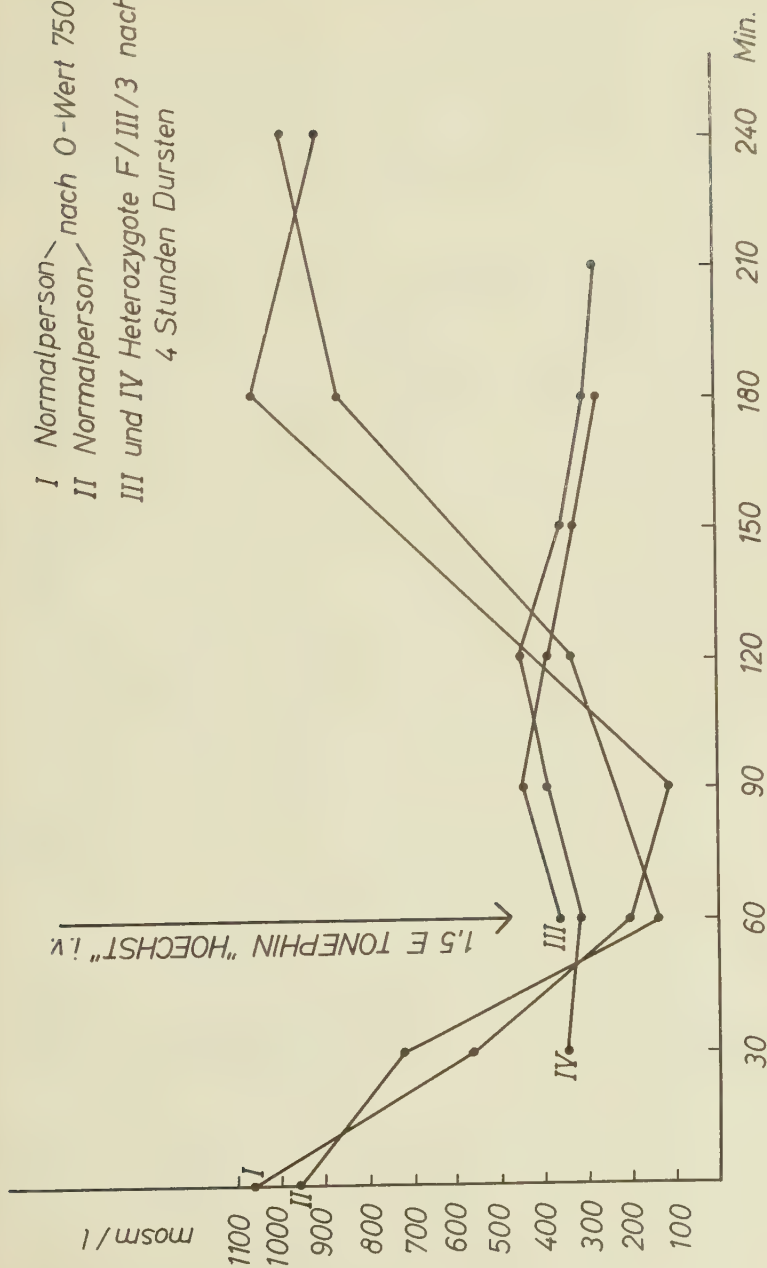


ABBILDUNG 5: ADH-Test

den sind, da letztere eine Harnosmolarität von 1097 und 1067 mosm/l erreichen (Abb. 5). Aus den Versuchsergebnissen ist zu folgern, dass bei heterozygoten Genträgerinnen mit Teilmanifestation eine herabgesetzte ADH-Empfindlichkeit im distalen Tubulus vorliegt.

- b) Die Bedeutung von ADH für den Mechanismus der Harnkonzentrierung im distalen Tubulus contortus (Phase II) und unter bestimmten Voraussetzungen in den Sammelrohren (Phase III) wurde bereits eingehend besprochen. Zum Verständnis der Clearance-Untersuchungen an eigenen Fällen werden die erforderlichen Definitionen dargelegt, da diese für die Interpretation der Ergebnisse notwendig erscheinen.

Bei der osmotischen Diurese mit 12,5 %iger Mannitolinfusion kommt es zur maximalen Belastung des Mechanismus der Harnkonzentrierung im distalen Nephron. Fehlt im distalen Tubulus die ADH-Empfindlichkeit während der Phase II der Harnkonzentrierung (s. Tabelle 1), so wird nicht wie sonst die Harnisotonie dortselbst wiederhergestellt, sondern es tritt unter osmotischer Diurese mit wachsender Diuresegeschwindigkeit ein immer grösseres hypotonisches Flüssigkeitsvolumen in die Sammelrohre ein, das dann dort (mit und ohne ADH-Einwirkung) durch die passive Wasserrückdiffusion immer weniger konzentriert werden kann und daher immer mehr osmotisch freies Wasser (C_{H_2O}) enthält (BUCHBORN 15), so dass ein hypotonischer Diuresezuwachs resultiert.

In Phase III wird bei intakter Phase II der Harnkonzentrierung der isotonische Tubulusharn durch Rückdiffusion von Wasser aus den Sammelrohren in das Nierenmark hypertonisch. Das Zeitvolumen dieses abdiffundierten, osmotisch freien Wassers ($T^C_{H_2O}$) ist gleich der Differenz zwischen der Flüssigkeitsmenge, in der die ausgeschiedenen, osmotisch aktiven Harnbestandteile isotonisch gelöst werden können (C^{osm}) und dem hypertonischen Harnzeitvolumen (V):

$$T^C_{H_2O} = C^{osm} - V.$$

Weist diese Wasserrückdiffusion ein Maximum auf, so muss der Wert für $C^{osm} - V = T^C_{H_2O}$ bei osmotischer Diurese konstant werden ($Tm^C_{H_2O}$). Die Beziehungsgerade zwischen C^{osm} und V verläuft nach Erreichen von $Tm^C_{H_2O}$ (Maximum der Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren) parallel zum isotonischen Parameter (BUCHBORN, EDEL und ANASTASAKIS 18), d. h. der Diuresezuwachs ist isotonisch. Die ADH-Refraktärität im distalen Nephron wurde bei dem Hemizygoten R/IV/5, den Heterozygoten R/IV/2, R/III/8 und K/IV/5 durch diese Methodik unter osmotischer Diurese untersucht. Als Kontrollperson mit normaler ADH-Empfindlichkeit im distalen Nephron diente der Bruder K/IV/4 der Heterozygoten K/IV/5 (Abb. 6).

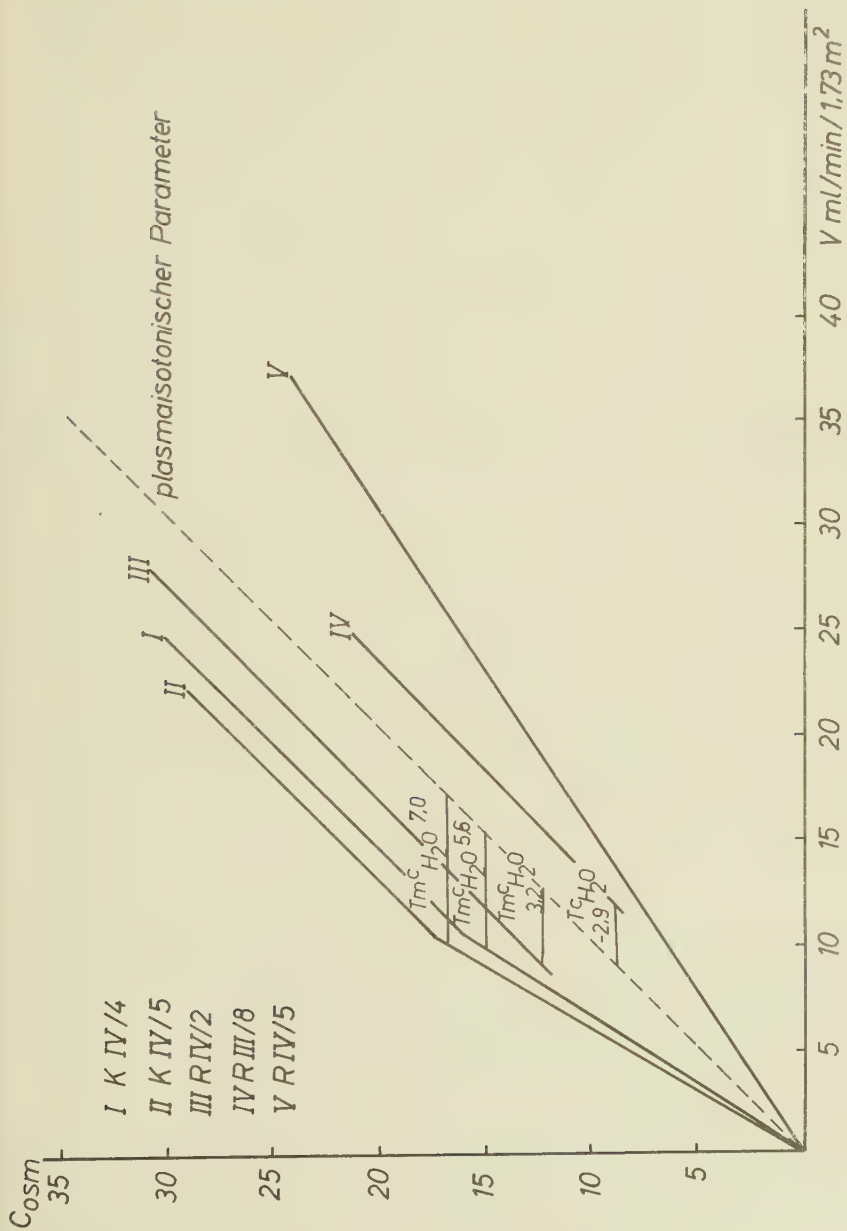


ABBILDUNG 6: Untersuchungen des distalen Nephron mittels osmotischer Diurese beim nephrogenen Diabetes insipidus.

Ergebnisse:

K/IV/4, Normalperson. Die Untersuchung des distalen Nephron mittels osmotischer Diurese zeigt, dass der Harn plasmaisotonisch in die Sammelrohre eintritt und dort durch Wasserrückdiffusion in das Nierenmark hypertonisch wird. Das Maximum der Wasserrückdiffusion ist mit $5,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ erreicht. BUCHBORN, EDEL und ANASTASAKIS (18) haben bei 16 Kontrollpersonen einen normalen Mittelwert für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ von $5,5 \pm 0,93 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Standardabweichung bestimmt.

K/IV/5, Heterozygote. Das Maximum der Wasserrückdiffusion ist mit $7,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ ein Wert im oberen Normbereich (18). Daraus ist zu folgern, dass im distalen Nephron eine ungestörte ADH-Empfindlichkeit vorliegt, d.h. Phase II und III der Harnkonzentrierung sind nicht gestört.

R/IV/2, Heterozygote. Bei diesem Fall wird das Maximum der Wasserrückdiffusion mit $3,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ erreicht. Dieser Wert stellt gegenüber dem Mittelwert für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ von $5,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eine leichte Einschränkung der terminalen Harnkonzentrierung in Phase III dar. BUCHBORN, EDEL und ANASTASAKIS fanden unter den 16 Kontrollpersonen den niedrigsten Wert für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ mit $3,89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, wobei aber auch die C_{Kr} (Kreatinin-Clearance) mit $88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ einen Wert im unteren Normbereich darstellt. Hingegen ist die C_{Kr} bei der Heterozygoten mit $124 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ an der obersten Normgrenze. Somit lässt sich eine erworbene renale Erkrankung mit Parenchymuntergang, z.B. eine abgelaufene Pyelonephritis mit Einschränkung der Nierenfunktion als Ursache für die Reduzierung von $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ ausschließen. Es kann daraus gefolgert werden, dass die leichte Einschränkung der Phase III möglicherweise einer gering herabgesetzten ADH-Empfindlichkeit in den Sammelrohren entspricht. Dass ADH auch an der Harnkonzentrierung in den Sammelrohren (Phase III) beteiligt sein muss, berichten u.a. CARONE und MC COY (20).

R/III/8, Heterozygote. Hier weicht zwar die Beziehungsgerade zwischen V und C_{osm} nicht von der Parallelität zum isotonen Parameter ab: $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ ist aber mit $-2,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ negativ. Die Parallelität mit dem isotonen Parameter zeigt, dass ein isotoner Diuresezuwachs vorliegt wie bei vorhandenem ADH-Effekt. Der negative Wert für $\text{Tm}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$ macht aber deutlich, dass die Kapazität der passiven Wasserrückdiffusion in Phase II bis zur Isotonie und in Phase III bis zur Hypertonizität subnormal sein muss (18), so dass auf eine partielle ADH-Refraktärität geschlossen werden darf.

R/IV/5, Hemizygoter. Die Clearanceuntersuchung bei osmotischer Diurese zeigt einen hypotonischen Diuresezuwachs, d.h. ein vollkommenes Fehlen der ADH-Wirkung auf die Phase II der Harnkonzentrierung im distalen Tubulus contortus. Dies ergibt sich daraus, dass es unter osmotischer Diurese zu einem Abweichen der Beziehungsgeraden zwischen V und C_{osm} von der Parallelität zum isotoni-

schen Parameter kommt (18).

Besprechung der Ergebnisse:

Die Resultate machen deutlich, dass bei Hemizygoten eine vollständige ADH-Refraktärität und bei Heterozygoten je nach Ausprägung der Teilmanifestation eine herabgesetzte ADH-Empfindlichkeit im distalen Tubulus besteht. Die verminderte ADH-Empfindlichkeit bei Heterozygoten ist nicht gleich stark ausgeprägt, sie schwankt zwischen einer subnormalen Störung der Phase II und einer gerade noch nachweisbaren Störung der Phase III der Harnkonzentrierung.

III. ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE

Polydipsie und Polyurie sind die Kardinalsymptome des nephrogenen Diabetes insipidus. Es gibt aber noch eine grosse Zahl anderer Erkrankungen, bei denen diese Symptome zu finden sind.

1. Der zentrale Diabetes insipidus

Abgesehen vom hereditären, zentralen Diabetes insipidus, welcher sowohl einen autosomalen wie rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang zeigen kann (FORSSMAN 45) und dem idiopathischen, nicht erblichen, zentralen Diabetes insipidus gibt es noch die symptomatische cerebrale Form. Diesem Syndrom liegen eine ganze Reihe ätiologisch verschiedener Erkrankungen zugrunde, wie raumverdrängende cerebrale Tumoren, Glioblastome des Hypothalamus (FANCONI 35), Cranio-pharyngeome, Tumormetastasen, Lues III, Enzephalitiden nach Virusinfektionen, Schädeltraumen und sklerotische Gefässveränderungen. Der zentrale Diabetes insipidus ist charakterisiert durch fehlenden bzw. hochgradig erniedrigten ADH-Plasmaspiegel (BUCHBORN 17) und durch regelrechtes Ansprechen auf exogen zugeführtes ADH im distalen Tubulus bei der Harnkonzentrierung. Entsprechend ist die Abgrenzung gegenüber der nephrogenen Form durch zwei Untersuchungen möglich:

- a) die quantitative ADH-Plasmaspiegel-Bestimmung nach BUCHBORN (11),
- b) die exogene Zufuhr von ADH (ADH-Test).

2. Die psychogene Polydipsie

Diese Krankheit lässt das Kriterium der Heredität vermissen. Die Polydipsie wird in der Regel nicht im Säuglings- bzw. Kleinstkindesalter manifest. Während beim nephrogenen Diabetes insipidus, wie die eigenen Fälle deutlich zeigen, am liebsten Wasser oder sonstige niederosmolare Getränke bevorzugt werden, trinkt der Potomane vor allem Bier und sonstige alkoholische Getränke. Allein durch Infusion einer hypertonen 2,5 %igen Kochsalzlösung (CARTER-ROBBINS-Test 22) kommt es zu einer deutlichen Antidiurese und zum Ansteigen der Harnosmolarität, so dass diagnostische Schwierigkeiten nicht zu erwarten sind (REUBI 82).

3. Polydipsie und Polyurie bei renalen Erkrankungen

- a) Es gibt eine grosse Gruppe von hereditären Erkrankungen, welchen funktionelle und anatomische kongenitale Missbildungen im proximalen und distalen Tubulus zugrunde liegen.

Die renale Glycosurie, ein gutartiges Leiden, wird häufig erst im zweiten Lebensjahrzehnt manifest und ist vor dem fünften Lebensjahr äusserst selten. Konstanter Nachweis von Glucose im Urin ist erforderlich, der Blutzucker muss normal sein (STICKLER 90). Der Erbgang ist dominant (2, 59).

Der Phosphat-Diabetes zeigt dominanten Erbgang und findet sich häufiger bei Knaben als bei Mädchen. Die Affektion tritt in der Regel im ersten und zweiten Lebensjahr unter dem Bild einer Rachitis mit Knochendeformitäten und Wachstumsstörungen auf. Die Blutuntersuchungen zeigen eine Hypophosphatämie und erhöhte alkalische Phosphatase. Im Urin werden vermehrt Phosphate ausgeschieden (REUBI 83).

Als FANCONI-DEBRÉ-Syndrom wird das gleichzeitige Vorkommen von Hyperaminoazidurie, Glykosurie und Hyperphosphaturie mit Rachitis oder Osteomalazie definiert (FANCONI 36, 37, DEBRÉ 30). Man unterscheidet eine leichtere Form, die dominant, und eine schwerere Form, die rezessiv-geschlechtsgebunden vorkommt (STICKLER 90). Manifestation im ersten und zweiten Lebensjahr. Die Symptome sind Polydipsie, Polyurie, Wachstumsstillstand, Obstipation, Fieber, niedriges spezifisches Gewicht des Harns. Hauptsächlich sind für die Diagnose die Urinbefunde charakteristisch. Es finden sich Glykosurie, Hyperaminoazidurie, Hyperphosphaturie und Albuminurie. Der Urin ist neutral oder alkalisch und enthält in der Regel viel Ammoniak. Es besteht eine leichte Hypoglykämie und der Cholesterinspiegel ist häufig erhöht (31, 40).

Die familiäre jugendliche Nephronophthase zeigt die ersten Symptome, wie Polyurie, Polydipsie, Nykturie im Alter von 2 Jahren. An Laborbefunden sind niedrige Blutzuckerwerte sowie Hyperelektrolytämie zu erwähnen. Die Erkrankung ist progredient. Drei Fälle sind im Alter von 6 Jahren an Urämie gestorben (FANCONI 39, 40).

Das LITCHWOOD-BUTLER-ALBRIGHT-Syndrom oder die jugendliche renale Azidose stellt nach SCHREINER (88) ein familiäres Leiden dar. Manifestation im Alter von 6 bis 12 Monaten mit Erbrechen, Obstipation und Wachstumsstörungen. Polyurie und Polydipsie treten erst im jugendlichen Alter auf. Erhöhtes Serumchlorid und erniedrigte Werte von Serumnatrium und -phosphat sind charakteristisch. Der Harn ist, abgesehen von Dehydrationszuständen, alkalisch oder neutral, das spezifische Gewicht schwankt zwischen 1.005 und 1.010. Es besteht eine leichte Proteinurie (68). Der Verlauf hängt zum Teil von der Behandlung ab. Nicht alle Fälle münden in eine Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und chronische Pyelonephritis (84).

Den Zystennieren liegt eine kongenitale Missbildung zugrunde, welche in 90% der Fälle doppelseitig vorliegt. Der Erbgang ist dominant (REUBI 85). Die Zystennieren können sehr gross werden, ihre Oberfläche erscheint höckerig, unregelmässig und zeigt zahlreiche Zysten, die einen traubenartigen Aspekt bieten (ALLEN 1). Der Verlauf ist abhängig von dem allmählichen Ersatz der Parenchymelemente durch Zysten und Bindegewebe. Es kommt schliesslich zu einer globalen funktionellen Niereninsuffizienz. Fünf Patienten einer Sippe von REUBI sind im Alter zwischen 39 und 47 Jahren gestorben (85). Ein selbst beobachteter Fall, bei dem keine Familiarität nachgewiesen werden konnte, zeigte die ersten Symptome, wie Polyurie und Polydipsie im Alter von 12 Jahren und starb mit 21 Jahren an Urämie.

- b) Die erworbenen renalen Erkrankungen, wie chronische Glomerulonephritis, Pyelonephritis und tubuläre Schädigungen, z.B. durch toxisch-infektiöse Noxen oder Stoffwechselstörungen (K, Ca) sind auch beim Kind nicht so selten (LINNEWEH 70, ZOLLINGER 109, MC CRORY 78). Zeichen von Polyurie und Polydipsie werden bei den Nephrocirrhosen erst im fortgeschrittenen Stadium, nämlich dann, wenn eine chronische Niereninsuffizienz mit Isostenurie besteht, beobachtet. Albuminurie, Erythrozyturie, Pyurie, eingeschränkte Kreatinin-Clearance und erhöhter Reststickstoff helfen, die Diagnose abzugrenzen. Ebenso sind hypokaliämische Alkalosen oder eine Hypercalcämie als Ursache einer erworbenen tubulären ADH-Refraktärität durch Blutuntersuchungen aufzudecken.

DISKUSSION

I. DER ERBGANG UNTER SPEZIELLER BERÜCKSICHTIGUNG DER MANIFESTATION BEI HETEROZYGOTEN GENTRÄGERINNEN

Die eigenen Stammbäume R, K und F zeigen die rezessiv-geschlechtsgebundene Erbform. Die heterozygoten Genträgerinnen lassen eine Teilmanifestation anamnestisch vermuten. Auch die Stammbäume von CARTER und SIMPKISS (23), GLASER (54), KEITEL (63), LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71), WALKER (97), WATTIEZ (99), sowie WEST und KRAMER (102) zeigen diese Teilmanifestation bei Konduktorinnen. Durch spezielle Untersuchungsmethoden, wie ADH-Test und Clearance-Untersuchungen des distalen Nephron kann die anamnestisch vermutete Teilmanifestation bei Heterozygoten bewiesen werden. Die Probandinnen F/III/3, R'/III/8 und R/IV/3 wurden mit diesen Methoden untersucht. Erstere mittels einfachem ADH-Test, die Probandinnen des Stammbaumes R durch die osmotische Clearance. Es zeigt sich bei allen drei Fällen eine verminderte ADH-Empfindlichkeit im distalen Nephron, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Wenn auch durch die osmotische Clearance eine Lokalisation der herabgesetzten ADH-Sensibilität im distalen Nephron möglich ist, so hat der ADH-Test durchaus

seine Berechtigung, nämlich dann, wenn die Möglichkeit zur Durchführung von Clearance-Untersuchungen nicht gegeben ist.

Die Probandin K/IV/5 zeigte während der letzten Monate der Gravidität eine auffallende Polydipsie von 3 - 4 Litern täglich, obwohl der Verlauf der Schwangerschaft normal war. Die Polydipsie ist kurze Zeit nach der Entbindung wieder auf die Hälfte abgefallen. Eine Clearance-Untersuchung in gravidem Zustand wurde nicht durchgeführt. Zwei Jahre nach der Entbindung war die tubuläre ADH-Empfindlichkeit normal. Auch FORSSMAN (45) und WIJFFELS (103), sowie WATTIEZ (99) und CONTI (25) beobachteten ein Diabetes-insipidus-Syndrom bei graviden Konduktorinnen der nephrogenen Form. Begründete Erklärungen über die Manifestation in der Gravidität sind in der Literatur nicht bekannt. Wenn man voraussetzt, dass die ADH-Unempfindlichkeit im distalen Nephron auf eine enzymatische Störung zurückzuführen ist, die bei unauffälligen Konduktorinnen ebenfalls latent vorliegt, könnte man sich vorstellen, dass durch die hormonelle und stoffwechselbedingte Umstellung in der Schwangerschaft die Manifestation eintritt.

Während die Publikationen von FORSSMAN (45-49) und anderen Autoren (20, 43, 98, 106) den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang ohne Teilmanifestation berichten, sowie später CARTER und SIMPKISS (23) und weitere Autoren (54, 63, 71, 97, 99, 102) den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang mit Teilmanifestation beschreiben, sind jetzt auch Fälle von dominantem Erbgang (19, 60, 61) bekannt. Nach RIEGER und MICHAELIS (86) sind vollständige Dominanz und vollständige Rezessivität nur Grenzfälle, zwischen denen es von starker Dominanz über schwache Dominanz, intermediäres Verhalten, schwache und starke Rezessivität, alle Übergänge gibt. Daraus ist erklärbar, dass heterozygote Genträgerinnen im rezessiven Erbgang das Bild einer Teilmanifestation bieten können, da diese Erbform, wie auch die eigenen Stammbäume zeigen, nicht in die vollständige Rezessivität eingereiht werden können.

II. DIE ERSTEN ZEICHEN DES NEPHROGENEN DIABETES INSIPIDUS BEIM SÄUGLING UND DEREN FEHLDIAGNOSEN

Man findet in der Anamnese der befallenen Säuglinge stets schlechtes Gedeihen, unerklärbare Fieberschübe, Erbrechen und Obstipation. Meistens treten diese Symptome bei der Umstellung von Brust- auf Flaschennahrung auf. Nach LESTRADET (67) kommt es zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat zur Manifestation des Krankheitsbildes. Die Zusammenstellung der eigenen und bearbeiteten Fälle zeigt, dass die ersten Symptome zwischen der ersten Lebenswoche und 1 6/12 Jahren auftreten. Häufig verleiten die Fieberschübe und Ernährungsstörungen zu Fehldiagnosen. Bei dem Patienten von NEIMANN (80) wurde eine Osteomyelitis angenommen. Der Proband K/V/4 wurde wegen angeblicher Pneumonie mit Antibiotica behandelt, ebenso bekam der Proband B wegen Verdachts auf Encephalitis Penicillin. Bei den Probanden R/V/2 und R/IV/5 stellte man wegen Ernährungsstörungen die Diagnose einer Pylorusstenose, wobei ersterer erfolglos ope-

riert wurde und mit 9 Monaten starb. Polydipsie und Polyurie werden häufig nicht mit den übrigen Symptomen zusammen beobachtet. Bei den Fällen von HILLMAN (57) und CARRE (20) wurde die Polydipsie im Alter von 6/12 Jahren festgestellt. In dem Fall von GAUTIER (51) beobachtete die Mutter die Polydipsie im Alter von 10/12 Jahren, während bei den von MACDONALD (75), WIJFFELS (103), ELLBORG und FORSSMAN (33) beschriebenen Fällen das Durstgefühl erst mit einem Jahr hervortrat. LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71) berichten über einen Fall, bei dem das Trinkbedürfnis mit 1 2/12 Jahren in Erscheinung trat und zwar erst nach 4-monatiger Überwässerung mit Magendauertropfsonde bei salzarmer Kost. Auch die eigenen und bearbeiteten Fälle zeigen Polydipsie und Polyurie 1 - 12 Monate nach den übrigen Symptomen.

Es besteht also zwischen dem Zeitpunkt der physiologischen Ausreifung des hypothalamo-neurohypophysären Systems (HELLER 56) und dem Auftreten von Polydipsie und Polyurie beim nephrogenen Diabetes insipidus eine deutliche Diskrepanz. Die ersten Symptome, wie Fieber, Erbrechen, Obstipation, zeigen sich, wie oben gesagt, Wochen bis Monate nach der Geburt, während Polydipsie und Polyurie in den meisten berichteten Fällen erst viel später auftreten. Es erhebt sich daher die Frage, warum das Trinkbedürfnis bei befallenen Säuglingen erst viel später beobachtet wird. Entgegen dem gesunden Säugling können die zentralen Mechanismen der Osmoregulation beim nephrogenen Diabetes-insipidus-Säugling nicht ungestört ausreifen, denn in dem Ausmass, in welchem die Ausreifung beim gesunden Säugling stattfindet, beginnt beim Diabetes-insipidus-Säugling die Symptomatologie vom Latenzstadium bis zur Manifestation. Aber gerade die Latenz der Hydropenie und daraus folgend die Serumhyperosmolarität bzw. Hyper-elektrolytämie führt zu den ersten cerebralen Schäden, wobei die Osmorezeptoren mit befallen werden. Nur so kann erklärt werden, dass die Polydipsie später als die übrigen Symptome beobachtet wird. Die Fälle von LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71) sowie LELONG (66), bei welchen das Trinkbedürfnis nach mehrmonatiger Behandlung auftrat, stützt diese Hypothese. Man kann weiter daraus folgern, dass die Schädigung der Osmorezeptoren reversibel ist.

III. DIE PSYCHOSOMATISCHE ENTWICKLUNG DER HEMIZYGOTEN IM SÄUGLINGS-, KINDES- UND JUGENDLICHEN ALTER UND DIE PROGNOSE

Drei Faktoren dürften für die psychosomatische Entwicklung der hemizygoten Anlageträger von Bedeutung sein:

1. die chronische Hyperosmolarität, die im pathophysiologischen Teil ausführlich besprochen wurde.

2. Infekte, wie Otitiden, Bronchitiden, werden relativ häufig beobachtet (BRUNI 10, LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK 71, MACDONALD 75, WILLIAMS und HENRY 106). Auch die bearbeiteten Fälle zeigen eine deutliche Infektanfälligkeit. Der Patient von WIJFFELS (103) und die bearbeiteten Fälle D und B zeigen eine Verminderung der Gammaglobulinfraktion der Serumelektrophorese gegenüber gleichaltrigen, gesunden Kindern, wodurch die Infektanfälligkeit gut erklärt werden kann. Selbst bei gesunden Kindern zeigen häufige Infekterkrankungen ein Zurückbleiben der Entwicklung.

3. HILLMAN und TALBOT (58) betonen, dass Kinder mit nephrogenem Diabetes insipidus einen gestörten Tagesablauf haben, da sie alle 25 Minuten zur Flüssigkeitsaufnahme und alle 50 Minuten zur Blasenentleerung entweder aus dem Schlaf geweckt werden oder das Spiel unterbrechen müssen. Da sie niemals länger als 20 Minuten schlafen können, kommt es zu einer chronischen Müdigkeit, so dass die Kontaktaufnahme gegenüber der Umwelt darunter leidet.

Von den 120 bekannten Hemizygoten aus der Literatur und den eigenen Unterlagen sind 77 Fälle, das sind 65 %, für die Beurteilung der psychosomatischen Entwicklung und Frühkindesletalität verwertbar. Unter diesen 77 Fällen befinden sich 57 jugendliche Hemizygote im Alter bis zu 9 Jahren. Für die Beurteilung des Körpergewichtes sind 35 Hemizygote brauchbar, davon sind 31, d.h. 88 %, gegenüber der altersmässigen Norm unter Berücksichtigung der Standardabweichung untergewichtig.

An vier Fällen im Alter bis zu 2 4/12 Jahren des bearbeiteten Materials konnte der Verlauf des Körpergewichtes über einen Zeitraum von 6 - 28 Monaten beobachtet werden. Diese Kurven zeigen deutlich, dass unter klinischer Behandlung das Gewicht schnell ansteigt, wenn auch die untere Grenze der Standardabweichung der Gewichtskurve nur in einem Fall erreicht wurde (Abb. 7).

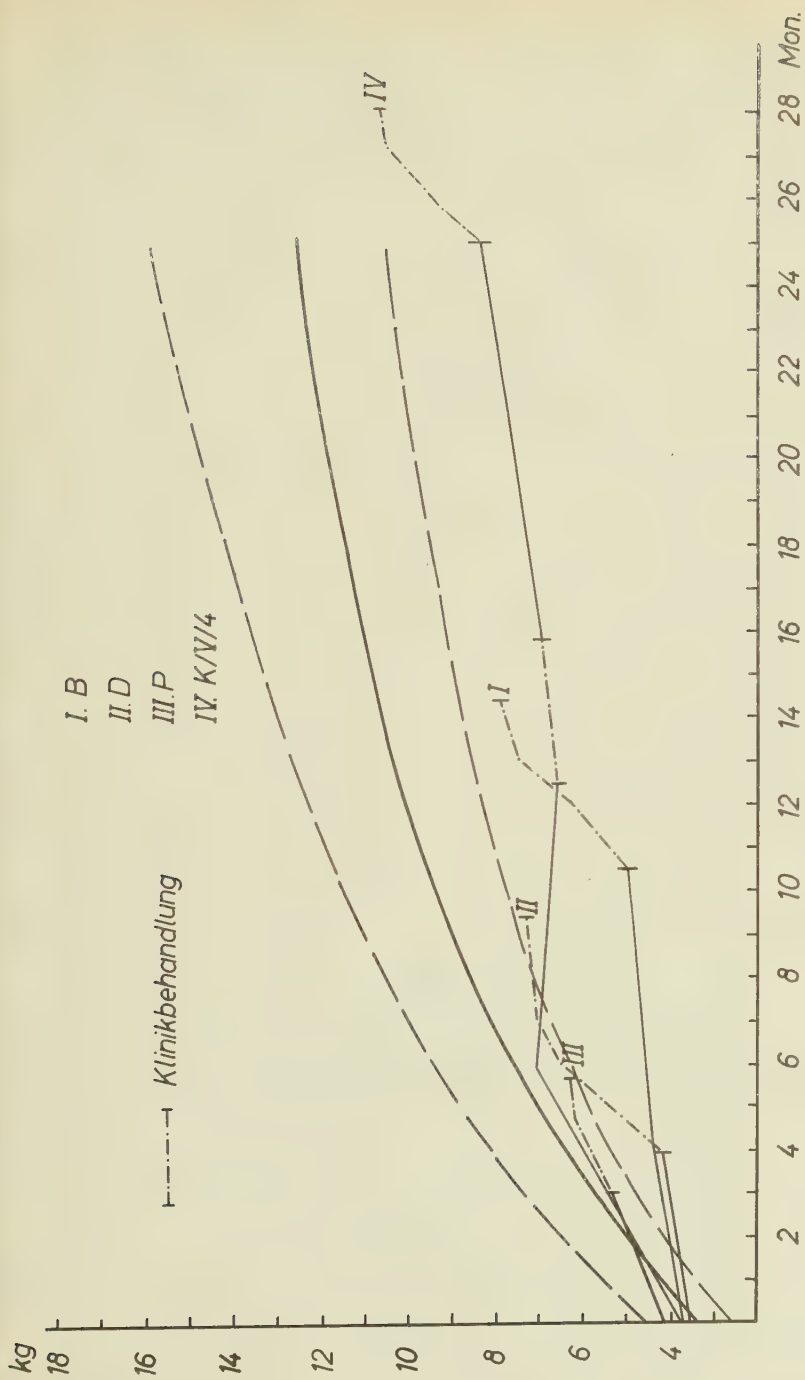


ABBILDUNG 7: Gewichtsverlauf bei hemizygoten Säuglingen und Kleinst-
Kindern. Gewichtskurve für Knaben mit Standardabweichung
nach M. V. MEREDITH aus MITCHELL-NELSONS Textbook
of Pediatrics, Philadelphia 1950.

BRUNI (10) berichtet über einen Jungen, bei dem die Diagnose im Alter von 4 6/12 Jahren gestellt wurde. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Kind ein Gewicht von 12400 g (-2200 g ^x) und mit 5 11/12 Jahren nach konsequenter Behandlung ein Gewicht von 15000 g (- 1300 g ^x). Bei dem Probanden F/IV/3 war nach Diagnosestellung und entsprechender Hydrierung der Gewichtsanstieg noch deutlicher. Der Junge wog mit 8 9/12 Jahren 19000 g (- 5200 g ^x) und mit 9 Jahren, also nach 3 Monaten 21300 g (- 2400 g ^x).

Für die Beurteilung des Wachstums konnten von 57 jugendlichen Hemizygoten unter 9 Jahren 33 ausgewertet werden. Davon boten 26, das heisst 78 % einen Minderwuchs. Von 20 Erwachsenen fanden sich bei 9 Körpermasse, die dem Durchschnitt der Bevölkerung entsprechen. Der Wachstums- und Gewichtsrückstand wird zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr aufgeholt und ist möglicherweise auf hypokalorische Kost zurückzuführen (BUCHBORN 16).

Schwerwiegender, weil oft bleibend, ist die psychische Retardierung infolge der Erkrankung (BUCHBORN 16). Nur in einem Fall (WIJFFELS 103) wurde die psychische Entwicklung über 2 6/12 Jahre analysiert. Die Entwicklungskurve von Motorik, Adaption und Sprache geht in diesem Fall etwa mit einem Jahr Rückstand gegenüber Gleichaltrigen parallel, die Kurve der Kontaktaufnahme zeigt einen deutlichen Anstieg zum normalen Entwicklungsverlauf. Aus der Literatur und den bearbeiteten Unterlagen lassen genauere Angaben von 35 Hemozygoten, die über 1 Jahr alt sind, eine Beurteilung der psychischen Entwicklung zu.

Bei 20 Patienten, d.h. 57 %, bestehen schwere, meist irreversible, intellektuelle Defekte in Form von Deblilität oder Imbezillität. Unter den eigenen Fällen befinden sich drei Hemizygote mit schwersten mentalen Schäden. Zwei Jungen sind nicht schulfähig, der dritte wurde aus der 5. Hilfsschulklasse entlassen. Sechs Jungen, d.h. 18 %, weisen leichtere, psychische Retardierungen auf, die sich aber im Laufe einer konsequenten Behandlung rückbilden können. FLAX (43) hatte Gelegenheit, den Patienten S.N. über einen Zeitraum von 8 Jahren zu beobachten. Während anfänglich eine leichte cerebrale Retardierung vorlag, besteht jetzt nur noch ein geringes Zurückbleiben im Wachstum. Keine geistigen Entwicklungsstörungen wurden bei 9, d.h. 25 % der Befallenen gefunden.

Es sei noch kurz auf die Letalität eingegangen. Während in den hochzivilisierten Ländern die Frühletalität in den ersten 3 Lebensjahren mit 5 - 7 % bekannt ist, macht die Frühletalität beim männlichen Hemizygoten ein Vielfaches aus (BUCHBORN 16). Der Autor hat bei 55 statistisch verwertbaren Fällen eine Frühletalität von 20 % gefunden. Die jetzt grössere Fallzahl von 77 männlichen Hemizygoten ergibt eine Kleinkindesletalität von 23 %. Die Spätletalität mit vier Fällen aus der Literatur und zwei eigenen Fällen ist nicht signifikant erhöht gegenüber der Durchschnittssterblichkeit. Doch weist BUCHBORN darauf hin, dass besonders nach fieberhaften Infekten und im postoperativen Verlauf, d.h. unter Bedingungen,

^x Gewichtskurve von Knaben nach M. V. MEREDITH aus MITCHELL-NELSONS Textbook of Pediatrics, Philadelphia, 1950.

Name, Alter	die ersten Symptome		Auftreten von Trinkbedürfnis	tägliche Menge/l	körperliche Entwicklung			geistige Entwicklung		Körpergewicht/kg	Bemerkungen
	wann	wie			Sitzen	Stehen	Laufen	Handfertigkeit	Lesen, Schreiben		
R.L. 18 J.	1 Wo.	Erbrechen, Fieber, Obstipation	1 6/12	8-12	?	?	1 6/12	mittel	schlecht	71	Deblität, 5 J. Hilfsschule
K.H. 2 7/12	3/12	Schreien, Fieber, Erbrechen	1 J.	1,5	7/12	8/12	1 8/12	mittel	-	12,5	infektanfällig, Otitis, Bronchitis
F.J. 8 10/12	1 J.	schlechtes Gedeihen, Gewichtszunahme im 1. Lebensj. 1000 g	1 6/12	4-5	9/12	2 8/12	3 J.	unge-schickt	nicht	19	IQ 58, Sprache Telegrammstil, chron. Angina
D.H. ^{xx} 7 5/12	6/12	Appetitlosigkeit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtsstillstand	7/12	?	2 J.	3 J.	3 J.	zurück	schlecht	18	1. Klasse Volksschule sitzen geblieben
D.G. ^{xx} 4 5/12	6/12	Schreien, Fieber, Gewichtsstillstand	^x 1 6/12	?	2 J.	2 J.	3 J.	etwas zurück	-	?	
D.W. 8 11/12	6 Wo.	Fieber, gehäuftes Erbrechen, Gewichtsstillstand	?	?	3 J.	3 J.	3 J.	schlecht	sehr schlecht	17	nicht schulfähig
D.J. 9/12	5 Wo.	Obstipation, schlechte Gewichtszunahme	^x 7/12	2	9/12	-	-	-	-	7,3	infektanfällig, Bronchitis
B.J. 1 1/12	1 Wo.	harnackige Obstipation, nächtl. Unruhe	^x 7/12	1,8	11/12	-	-	-	-	7,4	
P.U. 7/12	2 Wo.	harnackige Obstipation	^x 5/12	1,5	-	-	-	-	-	6,2	

TABELLE 7: Die psychosomatische Entwicklung der bearbeiteten Fälle

^x Auftreten von Trinkbedürfnis nach Behandlung mit Magendauertropfsonde
^{xx} publiziert von LINNWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK

die durch regelmässigen Wasserverlust bedroht sind, die männlichen Hemizygoten durch die Exsikkosezustände noch einer besonderen Gefahr ausgesetzt sind und dadurch die Spätletalität verschlechtert werden kann. Nach FLAX (43) stellt jede Belastung durch zusätzliche, schwere Erkrankungen eine grosse Gefahr quoad vitam dar.

GAUTIER und PRADER (51), LUDER (73), MACDONALD (75), LINNEWEH (71, 72), HILLMAN (57, 58) und WIJFFELS (103) sind sich einig, dass gerade die Frühdiagnose und konsequente Behandlung schwere irreversible Schäden vermeiden lassen und somit die Prognose insgesamt als günstiger betrachtet werden kann.

IV. DIE BEHANDLUNG

Die Kenntnisse der Pathogenese und Pathophysiologie des nephrogenen Diabetes insipidus zeigen die Richtung der therapeutischen Massnahmen. Die Behandlung muss das Ziel haben, die Flüssigkeitsmenge und die Summe der osmotisch wirksamen, harnpflchtigen Substanzen der Nahrung unter Berücksichtigung der im Stoffwechsel entstehenden Produkte mit osmotischer Aktivität in einem solchen Verhältnis zuzuführen, dass die Osmolarität des Serums normalisiert wird (LINNEWEH 72). Die laufende Kontrolle der Körpertemperatur - bei Klinikbehandlung eine Selbstverständlichkeit - muss auch im familiären Milieu durchgeführt werden. LINNEWEH und WIJFFELS sehen als wesentliche Ursache der Fieberschübe die Hydropenie. Die Beziehung zwischen Temperatur und Elektrolytverhältnissen wurde bei den Probanden K (Tab. 8, S. 55), D (Tab. 9, S. 56), B (Tab. 10, S. 57) und P (Tab. 11, S. 58) zusammengestellt. Die Tabellen der Hemizygoten D, B und P zeigen deutlich, dass auch Temperaturzacken bei Fehlen einer Hyperelektrolytämie auftreten, so dass als Ursache eine isotonische Hydropenie angenommen werden muss. Daraus ist zu folgern, dass die Temperatur als wichtiges Kriterium bei der Behandlung des nephrogenen Diabetes insipidus zu betrachten ist und das Flüssigkeitsangebot sich hiernach richten muss.

Die Beziehung von Temperatur und Elektrolyten bei dem Probanden K (Tab. 8) lässt erkennen, dass selbst bei einer Hypematriämie von 163 mval/l kein Fieber aufgetreten ist. Es ist daraus zu folgern, dass die Zentren für Volum- und Temperaturregulation infolge der chronischen Hyperosmolarität geschädigt sein können und oben beschriebener Mechanismus nicht zur Wirkung kommen kann. Es ist daher anzunehmen, dass der Junge ein vermindertes Trinkbedürfnis hat.

Datum	Temperatur		Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	HCO ₃ mval/l	Gewicht/g
	max.	min.					
7.2.58	36,9	36,6	163	4,5	110	-	6570
17.2.	37,8	37,2	156	4,1	116	-	6840
3.6.	37,1	36,8	147	4,0	109	-	7000
9.2.59	38,7	37,2	165	4,0	122	23,8	8400
23.2.	37,7	36,8	158	4,0	126	-	8950
27.2.	37,4	36,8	149	5,0	119	-	8910
4.3.	38,2	37,6	159	5,0	114	-	9390
17.3.	37,5	36,5	157	4,0	128	-	9900
14.4.	37,5	36,8	163	4,0	115	-	11550
8.5.	37,5	36,5	161	5,0	128	-	11700

TABELLE 8: Beziehung zwischen Temperatur und Elektrolyten
Proband K V/4

Datum	Temperatur		Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	HCO ₃ mval/l	Gewicht/g
	max.	min.					
3.10.58	38,6	37,6	156	4,5	112	25,0	4490
8.10.	39,6	38,7	168	-	108	-	4440
15.10.	39,2	36,3	163	-	97	-	4850
21.10.	38,8	36,4	152	4,4	98	-	5110
25.10.	37,2	36,7	156	-	105	-	5070
6.11.	37,1	36,6	145	4,7	101	-	5700
17.11.	39,4	37,1	137	4,4	89	-	5900 Infekt
2.12.	37,3	36,6	148	4,8	-	-	6600
18.12.	37,1	36,8	137	4,9	101	-	7030
30.12.	37,2	37,1	148	4,6	105	-	7200
7.1.	37,6	36,8	141	-	101	-	7520
12.1.	39,4	37,1	128	-	92	-	7450
13.1.	39,4	37,0	134	4,4	80	23,3	7400
15.1.	36,9	36,1	137	3,9	91	-	7420
20.1.	37,3	37,1	143	4,5	97	-	7240
31.1.	38,7	37,0	148	-	102	-	7290
7.2.	36,6	36,0	140	-	100	-	7450
20.2.	39,9	36,8	144	4,8	98	-	7250
17.3.	37,8	36,8	140	4,4	108	-	7300

TABELLE 9: Beziehung zwischen Temperatur und Elektrolyten, D.J.

Datum	Temperatur		Na mval/l	K mval/l	Cl mval	HCO ₃ mval/l	Gewicht/g
	max.	min.					
14.10.58	38,6	37,0	149	4,0	101	27	5050
16.10.	36,8	36,5	160	-	98	-	5550
21.10.	39,7	37,1	154	4,3	104	-	-
4.11.	37,9	36,4	152	4,0	98	-	6000
17.11.	38,1	37,8	138	4,3	110	-	6300
2.12.	37,8	36,6	148	4,8	104	-	7000
18.12.	36,8	36,5	137	4,3	89	-	7680
30.12.	37,1	36,5	150	4,7	108	-	7800
7.1.59	37,1	36,6	145	-	108	-	8000
16.1.	37,0	36,5	143	4,5	98	-	7710
28.1.	37,1	36,1	141	4,4	98	-	7400

TABELLE 10: Beziehung zwischen Temperatur und Elektrolyten, B.J.

Datum	Temperatur		Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	HCO ₃ mval/l	Gewicht/g
	max.	min.					
31.12.58	40,2	38,0	152	4,8	-	-	5200
2.1.59	39,3	37,2	154	4,8	108	25,7	5150
5.1.	37,4	36,2	156	4,4	109	29	5380
13.1.	38,0	37,0	144	4,8	103	25	5580
17.1.	39,0	36,0	141	4,8	94	25	5630
26.1.	37,2	35,5	139	4,7	82	25	5800
6.2.	36,8	35,9	141	3,9	88	31	5940
19.2.	36,6	36,4	138	4,4	93	29	6220
26.2.	37,1	36,6	141	4,6	90	-	6100
4.3.	39,4	37,2	148	-	-	-	6000
23.3.	37,3	36,8	144	4,7	104	-	6210

TABELLE 11: Beziehung zwischen Temperatur und Elektrolyten, P. U.

1. Behandlung im Säuglings- und Kleinkindesalter

- a) Ist das Trinkbedürfnis infolge langer bestehender Hyperosmolarität durch Schädigung der Osmorezeptoren herabgesetzt bzw. aufgehoben, so können erhebliche therapeutische Schwierigkeiten auftreten. LINNEWEH (72) berichtet über gute Ergebnisse mit der Dauertropfinfusion hypotoner, mineralarmer Lösungen in den Magen mit Hilfe einer durch die Nase eingeführten Sonde. Der Autor betont, dass die Tropfinfusion in den Magen den unschätzbaren Vorteil hat, dass die regelmässige Flüssigkeitszufuhr die Konstanterhaltung einer normalen Serumsmolarität gestattet. Einer früheren Publikation von LINNEWEH, BUCHBORN und DELBRÜCK (71) ist zu entnehmen, dass das fehlende bzw. herabgesetzte Trinkbedürfnis durch Dauertropf mittels Sonde infolge Normalisierung der Serumsmolarität aufgehoben wird. Bei extremen Hypematriämien werden in neuerer Zeit Saluretica mit Erfolg appliziert. CRAWFORD und KENNEDY (26, 27) haben bei sieben Fällen von Diabetes insipidus (sechs Fälle mit zentralem und ein Fall mit nephrogenem Diabetes insipidus) über sechs Monate

75 - 100 mg Hydrochlorothiazid verabreicht. Bei allen Fällen konnte die Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr erreicht werden. Kaliumsubstitution war allerdings erforderlich. Nach REERINK (81) kommt es nach Verabreichung von Saluretica trotz Verringerung der Harnmenge zur Erhöhung des Glomerulusfiltrates und Natriumausscheidung. LINNEWEH (72) kann diese günstige Wirkung bestätigen. Der Autor konnte den Kochsalz- und Eiweissgehalt der Nahrung steigern, ohne dass die Serumosmolarität anstieg. Die Saluretica stellen zweifellos einen grossen Fortschritt, besonders in der Therapie der Extremfälle dar, doch sollte von einer Dauerbehandlung wegen der Gefahr von Elektrolytstörungen Abstand genommen werden (BUCHBORN, 17).

- b) Bei vorhandenem Trinkbedürfnis, d.h. wenn das Durstgefühl dem wirklichen Flüssigkeitsbedarf entspricht, ist die Therapie nicht besonders problematisch. Man wird eben dem Kind ausreichend grosse Flüssigkeitsmengen, auch während der Nachtzeit, anbieten. Die Kost soll natriumarm sein, die Eiweisszufuhr soll an der unteren Grenze der Norm liegen, muss jedoch dem Bedarf des wachsenden Organismus angepasst sein: WATTIEZ (99), GAUTIER und PRADER (51), GAUTIER und SIMPKISS (52), LINNEWEH (72). HILLMAN (57) schlägt ausser der elektrolytarmen Ernährung eine kohlehydrat- und fettreiche Kost vor. Unter diesem Ernährungsschema zeigte sein 1 3/12 Jahre alter Patient eine Gewichtszunahme von 5000 g/Jahr und ein Wachstum von 15 cm/Jahr. Während dieser Beobachtungszeit traten keine Fieberschübe, Dehydrationszustände und Krampfanfälle auf.

2. Behandlung beim Erwachsenen

Beim Erwachsenen bedarf der nephrogene Diabetes insipidus, abgesehen von ausreichender und regelmässiger Flüssigkeitszufuhr, keiner weiteren Dauerbehandlung. Es könnten höchstens interkurrent eine saluretische Stosstherapie bzw. sogenannte salzlose Safttage, z.B. wöchentlich einmal, für die vermehrte Natriumausscheidung im Harn nützlich sein. Die Anwendung von Saluretica sollte verständlicherweise unter strenger Kontrolle der Elektrolytverhältnisse erfolgen.

Zum Schluss sei noch einiges über die Behandlung von Kranken mit nephrogenem Diabetes insipidus bei Auftreten von schweren Infekten, postoperativen Verläufen und sonstigen schweren Krankheitszuständen mit erhöhtem Flüssigkeitsbedarf erwähnt, die für jede Altersgruppe zutrifft. Neben den jeweils speziellen therapeutischen Massnahmen darf die Flüssigkeitszufuhr in ausreichender Menge, gegebenenfalls in Form von Infusion nicht übersehen werden, da gerade bei somnolenten Zuständen die Patienten ihren Flüssigkeitsbedarf oft nicht selbständig in genügendem Mass aufnehmen können.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Der Begriff "Diabetes insipidus" wird einleitend definiert. Die erste Beschreibung des nephrogenen Diabetes insipidus wird erwähnt.
2. Eine Zusammenstellung der publizierten Stammbäume und sporadischen Fälle soll eine Übersicht der Literatur vermitteln. Es zeigt sich, dass bis auf zwei Familien, welche einen dominanten Erbgang bieten, die veröffentlichten Stammbäume den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang erkennen lassen, wobei die heterozygoten Genträgerinnen teils symptomfrei sind und teils eine Teilmanifestation aufweisen, ohne aber die Trink- und Harnmengen der männlichen Hemizygoten zu erreichen. Das Diabetes-insipidus-Syndrom bei graviden Heterozygoten wird kurz gestreift.
3. Das bearbeitete Material umfasst 5 Familien und einen sporadischen Fall mit 15 Hemizygoten und 17 Heterozygoten. 15 Heterozygote lassen anamnestisch eine Teilmanifestation vermuten. Von 3 Familien ist der Stammbaum graphisch dargestellt. Der Erbgang unter spezieller Berücksichtigung der Teilmanifestation bei heterozygoten Genträgerinnen wird diskutiert. Die Tatsache der Teilmanifestation bei heterozygoten Genträgerinnen erlaubt die Aussage, dass diese Stammbäume nicht in die vollständige Rezessivität eingereiht werden können.
4. Spezielle Untersuchungen, wie ADH-Plasmaspiegel-Bestimmungen, ADH-Tests und Clearances mittels osmotischer Diurese erlauben, die Diagnose zu sichern.

Es zeigt sich, dass kein Unterschied von ADH-Plasmaspiegel bei Normalpersonen und beim nephrogenen Diabetes insipidus besteht, sofern die Osmoregulation nicht durch eine chronische Hyperosmolarität gestört ist. Damit lässt sich durch die ADH-Plasmaspiegel-Bestimmung der zentrale Diabetes insipidus ausschliessen.

Bei einer heterozygoten Genträgerin mit dem klinischen Bild einer Teilmanifestation ist die Hamosmolarität nach exogener ADH-Zufuhr (1,5 E Tönephin Hoechst i. v.) nicht über 450 mosm/l (spez. Gewicht ca. 1.012) angestiegen, während bei zwei gesunden Normalpersonen nach exogener ADH-Zufuhr eine maximale Hamosmolarität (1097 bzw. 1067 mosm/l) erreicht wurde.

Die Untersuchung des distalen Nephron mittels osmotischer Diurese (Mannitol) macht es möglich, die fehlende bzw. herabgesetzte ADH-Empfindlichkeit im distalen Nephron zu quantifizieren.

Bei einem Hemizygoten zeigte sich ein vollständiges Fehlen der ADH-Wirkung im distalen Tubulus (Phase II), d. h. die osmotische Diurese hat einen hypotonen Diuresezuwachs zur Folge. Zwei Heterozygote bieten eine herabgesetzte ADH-Empfindlichkeit. In einem Fall ist das Maximum der Wasserrückdiffusion mit $3,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für $Tm^c_{H_2O}$ gegenüber dem Mittelwert $5,5 \pm 0,93 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ leicht eingeschränkt. Beim zweiten Fall ergibt sich für $Tm^c_{H_2O}$.

mit $-2,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ein negativer Wert. Die Resultate der Heterozygoten machen deutlich, dass eine herabgesetzte ADH-Empfindlichkeit im distalen Nephron besteht. Diese schwankt zwischen einer subnormalen Störung der Phase II und einer gerade noch nachweisbaren Störung der Phase III.

5. Die Differentialdiagnose des nephrogenen Diabetes insipidus gegenüber der zentralen Form und anderen hereditären Erkrankungen mit Polyurie und Polydipsie wird besprochen. Die erworbenen renalen Erkrankungen mit Polyurie und Polydipsie werden erwähnt.
6. Das fehlende bzw. herabgesetzte Trinkbedürfnis beim befallenen hemizygoten Säugling wird diskutiert. Als Ursache hierfür muss die chronische Hypernatriämie bzw. Hyperosmolarität angesehen werden, die zu einer Schädigung der Osmoregulation führt.
7. Die psychosomatische Entwicklung der Hemizygoten vom Säuglings- bis zum jugendlichen Alter und die Prognose werden ausführlich besprochen. An 4 hemizygoten Säuglingen und Kleinstkindern ist das Körpergewicht über einen Zeitraum von 6 - 2 Monaten beobachtet worden. Es zeigt sich, dass unter klinischer Behandlung das Gewicht schnell ansteigt, jedoch die untere Grenze der Standardabweichung der Gewichtskurve nur in einem Falle erreicht wurde. Aus verwertbaren Literaturangaben und eigenen Fällen bieten 88% der Hemizygoten bis zum 9. Lebensjahr eine Untergewichtigkeit und 78% einen Minderwuchs. Weiterhin bieten 57% schwere, meist irreversible intellektuelle Defekte in Form von Debität oder Imbezillität, 18% weisen leichtere, psychische Retardierungen auf und 25% der Befallenen zeigen keine geistige Entwicklungsstörung. Die Frühletalität bis zum 3. Lebensjahr liegt bei 23%.
8. Die Behandlung wird ausführlich besprochen. Die Kost soll natriumarm sein, die Eiweisszufuhr an der unteren Grenze der Norm liegen. Flüssigkeitszufuhr in grosser Menge ist erforderlich. Bei fehlendem bzw. herabgesetzten Trinkbedürfnis infolge chronischer Hyperosmolarität ist die Magendauertropfsonde sehr nützlich. Saluretica zeigen eine günstige Wirkung.

SUMMARY

1. As an introduction the term Diabetes insipidus was defined, and the first description of the nephrogenic diabetes insipidus is mentioned.
2. A collection of the pedigrees and of the sporadic cases published should give a review of the literature. It becomes apparent that the pedigrees published show a recessive - sexlinked heredity, except for two families which show a dominant heredity. Some of the heterozygote female gene carriers demonstrate no clinical symptoms and some partial manifestations but without the consumption of the enormous fluid volumes and the production of the volume as seen in the male hemizygote. The diabetes insipidus syndrome in pregnant heterozygotic patients is mentioned briefly.
3. Our material includes 5 families with 15 hemizygotes and 17 heterozygotes. In 15 heterozygotes the history suggests a partial manifestation. The pedigrees of three families were represented graphically. The heredity with special reference to the partial manifestations of the heterozygotic gene carriers permits the statement that these pedigrees cannot be placed into the complete recessive transmission.
4. Special investigations such as the determination of the ADH level in the plasma, ADH tests and clearances during osmotic diuresis permit to establish the diagnosis.

It becomes apparent that there is no difference in the ADH level in the plasma in normal persons and in patients with nephrogenic diabetes insipidus as long as the osmoregulation is not disturbed by a chronic hyperosmolarity. Thus, by determining the ADH level in the plasma the central diabetes insipidus can be excluded.

In the case of a female heterozygotic gene carrier with the clinical picture of a partial manifestation the urinary osmolarity following the administration of exogenous ADH (1,5 E Tonephin Hoechst) did not rise above 450 mosm/l (circ. spec. gravity 1.012) while in two normal persons after exogenous ADH a maximal urinary osmolarity of 1097 and 1067 mosm/l was achieved.

The investigation of the function of the distal portion of the nephron by means of osmotic diuresis (Mannitol) makes it possible to determine quantitatively the missing or diminished response to ADH in the distal portion.

In the case of a hemizygote there was a complete absence of the ADH effect in the distale tubule (phase II) i.e. the osmotic diuresis results in an increase of hypotonic diuresis. Two heterozygotic patients show a diminished response to ADH. In one case the maximum of back diffusion of water was slightly reduced to a $Tm_{H_2O}^c$ 3,2 ml/min/1,73 m² as compared with the normal mean value of $5,5 \pm 0,93$ ml/min/1,73 m². In the second case Tm showed

a negative value of $-2,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. The results in the heterozygotic patients indicate that there is a diminished ADH sensitivity in the distal portion of the nephron. It ranges from a subnormal disturbance of phase II to a disturbance of phase III which is barely detectable.

5. The differential diagnosis between the nephrogenic diabetes insipidus and the central form as well as other hereditary diseases with polyuria and polydipsia is discussed. The acquired renal diseases with polyuria and polydipsia are mentioned.
6. The absent or diminished thirst of the diseased hemizygotic infant is discussed. The chronic hypernatremia or hyperosmolality which leads to damage of the osmoregulation is probably the cause of the phenomenon.
7. The psychosomatic development of the hemizygotic patients from the infant to the juvenile age and the prognosis are discussed in detail. In 4 hemizygotic newborns and infants the body weight has been observed from 6 to 28 months. It becomes apparent that during treatment the weight increases rapidly; but only in one patient the lower limit of the standard deviation of the normal weight - age correlation was reached. According to data available in the literature and according to our cases 88 % of the hemizygotes are underweight up the ninth year of life and 78 % show a retardation in growth. Furthermore, 57 % show severe mostly irreversible intellectual defects such as debility or imbecillity, 18 % show milder phsyhic retardations and 25 % of the patients have no mental disturbances. The mortality up to age three is about 23 %.
8. The treatment is discussed in detail. In the food sodium and protein should be restricted. Fluids in great quantities are necessary. If the thirst is absent or diminished because of a chronic hyperosmolality an infusion via stomach tube is useful. Saluretic drugs show a good effect.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, A.G.: The Kidney, Grune and Stratton, New York 1951.
2. BABSON, S.G.: J. Pediat., 17, 781 (1940).
3. BARGMANN, W.: Das Zwischenhirn-Hypophysen-System, Springer-Verlag, Berlin, 1954.
4. BELLENS, R.: Arch. int. Pharmacodyn., 112, 348 (1957).
5. BERLINER, R.W. und D.G. DAVIDSON:
J. clin. Invest. 36, 1416 (1957).
6. BERLINER, R.W., N.G. LEVINSKY, D.G. DAVIDSON und M. EDEN:
Amer. J. Med., 24, 730 (1958).
7. BIANCHI, D.L. und V. SAPUTO:
Acta Paed. Lat., 8, 492 (1950).
8. BLAKE, W.D.: J. clin. Invest., 37, 878 (1958).
9. BROER, M.A.: Maandschr. Kindergeneesk., 24, 204 (1956).
10. BRUNI, R. und L. MASSIMO:
Minerva Pediatrica, 11, 857 (1959).
11. BUCHBORN, E.: Z. exper. Med., 125, 614 (1955).
12. BUCHBORN, E.: Klin. Wschr., 34, 953 (1956).
13. BUCHBORN, E.: Endocrinology, 61, 375 (1957).
14. BUCHBORN, E.: Habilitationsschrift, München, 1957.
15. BUCHBORN, E.: Klinik der Harnkonzentrierung und -verdünnung,
Symposion Diurese und Diuretica, Springer-Verlag,
Berlin, 1959.
16. BUCHBORN, E.: Familiärer nephrogener Diabetes insipidus.
Die Prognose chronischer Erkrankungen, Springer-
Verlag, Berlin 1960.
17. BUCHBORN, E.: Der Diabetes insipidus. Klinik der Gegenwart,
Verlag von Urban & Schwarzenberg, München, 1960.
18. BUCHBORN, E., H. EDEL und S. ANASTASAKIS:
Klin. Wschr., 37, 347 (1959).
19. CAMELIN, A., L. DUTEL und M. REBOUL:
J. Urol., 63, 666 (1957).

20. CARRÉ, I.J. und J.E. MC COY:
Acta Paediat., 48, 223 (1959).
21. CARONE, F.A. und F.H. EPSTEIN:
Amer. J. Med., 29, 539 (1960).
22. CARTER, A.C. und J. ROBBINS:
J. clin. Endocr., 7, 753 (1947).
23. CARTER, C.O. und M. SIMPKISS:
Lancet, II, 31, 1069 (1956).
24. CARTER, C.O.:
Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
25. CONTI, D., G. ERCOLI und L. CIAMPALINI:
Rassegna di Fisipatologia Clinica, 27, 851 (1955).
26. CRAWFORD, J.D. und G.C. KENNEDY:
Nature (London), 183, 891 (1959).
27. CRAWFORD, J.D., G.C. KENNEDY und L.E. HILL: The New England
J. of Med., 262, 737 (1960).
28. DANCIS, J., J.R. BIRMINGHAM und S.H. LESLIE:
Amer. J. Dis. Childr., 75, 316 (1948).
29. DANCIS, J.:
Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
30. DEBRÉ, R., J. MARIE, F. CLÉRET und R. MESSIMY:
Arch. méd. enf., 37, 597 (1934).
31. DEBRÉ, R., P. ROYER und H. LESTRADET:
Sem. Hôp. (Paris), 32, 235 (1955).
32. EDEN, M.:
Amer. J. Med., 24, 730 (1958).
33. ELLBORG, A. und H. FORSSMAN:
Acta Paediat., 44, 209 (1955).
34. ERAK, P., D. BAIE, Z. FREKOVIE und F. RAIE:
16. Congrès des pédiatres de langue française.
Communications 25, 1957.
35. FANCONI, G.:
Helvet. Paediat. Acta, 11, 506 (1956).
36. FANCONI, G.:
Jahrb. Kinderheilkunde, 133, 256 (1931).
37. FANCONI, G.:
Jahrb. Kinderheilkunde, 147, 299 (1936).
38. FANCONI, G.:
Acta Paediat., 40, 409 (1951).
39. FANCONI, G. und R. ILLIG:
Das familiäre Vorkommen der Lipoidnephrose und

40. FANCONI, G. und A. PRADER:
Schweiz. med. Wschr., 186 (1953).
41. FANCONI, G., E. HANBART, A. von ALBERTINI, E. ÜHLINGER, G. DOLVIO
und A. PRADER: Helvet. Paediat. Acta, 6, 1-49 (1951).
42. FLAX, L.J. und J. GERSH: Amer. J. Dis. Childr., 89, 602 (1955).
43. FLAX, L.D.: Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
44. FORSSMAN, H.: Nord. med., 16, 3211 (1942).
45. FORSSMAN, H.: Acta med. scand., 159, 161 (1945).
46. FORSSMAN, H.: Acta Endocrin., 16, 355 (1954).
47. FORSSMAN, H.: Amer. J. Human. Genet., 7, 21 (1955).
48. FORSSMAN, H.: Acta Psych. et Neurol. Scand., 30, 577 (1955).
49. FORSSMAN, H.: Discussion: The Carrier State in Nephrogenic Diabetes
Insipidus. First World Congress on Human
Genetics, Kopenhagen, 1956.
50. GARROD, O.: Lancet, II, 1354 (1956).
51. GAUTIER, E. und A. PRADER:
Helv. Paediat. Acta, 11, 45 (1956).
52. GAUTIER, E. und M.J. SIMPKISS:
Acta paediat., 46, 354 (1957).
53. GAUTIER, E.: Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
54. GLASER, L.H.: Brit. Med. J., 5099, 780 (1958).
55. GUARD, H.L.: M. Bull. Army Europ., 10, 185 (1953).
56. HELLER, H.: Monatszeitschr. f. Kinderheilkunde, 106, 81 (1958).
57. HILLMAN, D.A., O. NEYZI, P. PORTER, A. CUSHMAN und N.B. TALBOT:
Amer. J. Dis. Childr., 94, 547 (1957).
58. HILLMAN, D.A., O. NEYZI, P. PORTER, A. CUSHMAN und N.B. TALBOT:
Pediatrics, 21, 430 (1958).
59. HJÄRNE, U.: Acta med. scandinavia, 67, 422 (1927).
60. KAPLAN, S.A., A.M. YUCEOGLU und J. STRAUSS:
Amer. J. Dis. Childr., 96, 590 (1958).

61. KAPLAN, S.A., A.M. YUCEOGLU und J. STRAUSS:
Amer. J. Dis. Childr., 97, 308 (1959).
62. KAO, M. und M.M. STEINER:
Pediatrics, 12, 400 (1953).
63. KEITEL, H.G. und J. BLAKELY:
Amer. J. Dis. Childr., 93, 84 (1957).
64. KIRMAN, B.H., J.A. BLACK, R.H. WILKINSON und P.R. EVANS:
Arch. Dis. Childh., 31, 59 (1956).
65. KRAMER, J.G.:
Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
66. LELONG, M., D. ALAGILLE, C. GENTIL und P. CHANON:
Arch. franc. Pédiat., 17, 249 (1960).
67. LESTRADET, H.:
Le diabète insipide néphrogénique idiopathique
héréditaire. Mod. Probl. Paediat., 6, 376,
Karger, Basel/New York, 1960.
68. LIGHTWOOD, R., N.F. MACLAGAN und J.G. WILLIAMS:
Proc. Roy. Soc. Med., 29, 1431 (1936).
69. LINNEWEH, F.:
Monatszeitschr. f. Kinderheilk., 106, 169 (1958).
70. LINNEWEH, F.:
Pyelonephritis, Mod. Probl. Paediat., 6, 251,
Karger, Basel/New York, 1960.
71. LINNEWEH, F., E. BUCHBORN und B. DELBRÜCK:
Klin. Wschr., 35, 321 (1957).
72. LINNEWEH, F. und K.H. JARAUSCH:
Klin. Wschr., 39, 501 (1961).
73. LUDER, J. und D. BURNETT:
Arch. Dis. Childh., 29, 44 (1954).
74. LUDER, J.:
Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
75. MACDONALD, W.B.:
Pediatrics, 15, 298 (1955).
76. MACDONALD, W.B.:
Mitteilung an E. BUCHBORN (1959).
77. MAGGI, R., C.J.C. DIAZ und H. VECCHIO:
Sem. med., 106, 15 (1955).
78. MC CRORY, W.W.:
Glomerulonephritis in Childhood, Mod. Probl.
Paediat., 6, 230, Karger, Basel/New York, 1960..
79. MELENDRO, C.J. und P. SANCHEZ-MALO de CALVO:
Medicina Clinica, 16, 270 (1958).

80. NEIMANN, N., M. PIERSON, G. LASCOMBES und G. GENTIN:
Arch. franc. Pédiat., 14, 1083 (1957).
81. REERINK, H.:
Maandschr. Kindergeneesk., 28, 258 (1960).
82. REUBI, F.:
Der nephrogene Diabetes insipidus, S. 464,
83. REUBI, F.:
Der Phosphatdiabetes, S. 417,
84. REUBI, F.:
Das Syndrom von Lightwood-Butler-Albright,
S. 427,
85. REUBI, F.:
Die Zystennieren, S. 560,
Monographie "Nierenkrankheiten", Medizinischer
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1960.
86. RIEGER, R. und A. MICHAELIS:
Genetisches und Cytogenetisches Wörterbuch,
S. 152 und 479, Springer-Verlag, Berlin, 1958.
87. ROYER, P. und H. LESTRADET, zit. in LESTRADET, H.:
Mod. Probl. Paediat., 6, 376, Karger, Basel/
New York, 1960.
88. SCHREINER, G.E., L.H. SMITH und L.H. KYLE:
Amer. J. Med., 15, 122 (1953).
89. SMITH, H.W.:
The Kidney, Grune and Stratton, New York, 1951.
90. STICKLER, G.B. und A.B. HAYLES:
Amer. J. Dis. Childr., 93, 140 (1957).
91. ULLRICH, K.J., F.O. DRENCKHAHN und K.H. JARAUSCH:
Pflügers Arch. ges. Physiol., 261, 62 (1955).
92. ULLRICH, K.J. und K.H. JARAUSCH:
Pflügers Arch. ges. Physiol., 262, 537 (1956).
93. ULLRICH, K.J.:
Habilitationsschrift, Göttingen, 1957.
94. ULLRICH, K.J.:
Pflügers Arch. ges. Physiol., 266, 55 (1957).
95. VIGNEAUD, V., du:
Harvey Lect. Vol. 50 : 1 (1954/55).
96. VERNEY, E.B.:
Lancet, II, 781 (1946).
97. WALKER, N.F. und C.P. RANCE:
Amer. J. Human. Genet., 6, 354 (1954).
98. WARING, A.J., L. KAJDI und V. TAPPAN:
Amer. J. Dis. Childr., 69, 323 (1945).

99. WATTIEZ, R., H. LOEB, R. BELLENS und R. v. GEFFEL:
Helv. Paed. Acta, 6, 643 (1957).
100. WESSON jr., L.G. und W.P. ANSLOW jr.:
Amer. J. Physiol., 153, 465 (1948).
101. WESSON jr., L.G., W.P. ANSLOW jr. und H.W. SMITH:
Bull. N.Y. Acad. Med., 24, 586 (1948).
102. WEST, J.R. und J.G. KRAMER:
Pediatrics, 15, 424 (1955).
103. WIJFFELS, J.C.H.M.: Dissertationsschrift, Leiden/Holland, 1959.
104. WIJFFELS, J.C.H.M.: Persönliche Mitteilung (1961).
105. WILLIAMS, R.H.: J. Clin. Invest., 25, 937 (1946).
106. WILLIAMS, R.H. und C. HENRY:
Ann. Intern. Med., 27, 84 (1947).
107. WIRZ, H.: Helvet. physiol. pharmacol. Acta, 11, 20 (1953);
13, 42 (1955); 14, 353 (1956).
108. WIRZ, H., B. HARGITAY und W. KUHN:
Helvet. physiol. pharmacol. Acta, 9, 196 (1951).
109. ZOLLINGER, U.: Die interstitielle Nephritis im Kindesalter,
Mod. Probl. Paediat., 6, 263, Karger, Basel/
New York, 1960.

Herrn Priv. Doz. Dr. E. BUCHBORN bin ich für die Überlassung des Themas sowie für die wertvolle Unterstützung und die Korrektur der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. H. SCHWIEGK danke ich für die Übernahme des Correferates.

Ebenso danke ich Fräulein C. HENSCHEL und Herrn Dr. S. ANASTASAKIS für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Spezial-Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Am 17. Oktober 1927 wurde ich, Gerhard Josef Gambihler als erstes Kind des Landarztes Dr. med. Ulrich Gambihler und dessen Ehefrau Magdalena, geb. Wipper, in Hergensweiler bei Lindau am Bodensee geboren.

Von 1934 - 1938 besuchte ich die Volksschule in Hergensweiler. Ostern 1938 trat ich in die Oberschule des Jesuitenkollegs St. Blasien ein. Im Jahre 1939 wurde die Schule geschlossen und ich wechselte an die Oberschule in Kempten/Allgäu über.

1944 kam ich als Luftwaffenhelfer nach Schwabmünchen, die schulische Betreuung wurde vom St. -Anna-Gymnasium Augsburg durchgeführt. Am 1. September 1944 erfolgte die Einberufung zum Arbeitsdienst, am 15. Dezember 1944 die Einberufung zur Wehrmacht. Bei Kriegsende geriet ich in US-Gefangenschaft und wurde am 1. August 1945 entlassen.

Im Schuljahr 1946/47 besuchte ich die Oberschule in Lindau und wechselte anschliessend nach München über, wo ich im Sommer 1949 die Reifeprüfung an der Luitpold-Oberrealschule ablegte.

Vor Aufnahme des Medizinstudiums leistete ich den medizinischen Krankenpflegedienst im Kreiskrankenhaus Lindau ab. Im Sommer 1950 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und legte hier nach 6 Semestern die ärztliche Vorprüfung ab. Während der Semesterferien arbeitete ich als Famulus in der Chirurgischen und Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Lindau, ferner in der I. Med. Klinik und II. Frauenklinik der Universität München. Nach 6 klinischen Semestern beendete ich das medizinische Studium mit dem Staatsexamen am 17. Dezember 1956.

Vom 1. Januar bis 30. April 1957 leistete ich mein Landvierteljahr in der väterlichen Landpraxis ab. Das Pflichtassistentenjahr absolvierte ich vom 1. Mai 1957 bis 30. April 1958 an der I. Med. Klinik der Universität München. Vom 1. Mai 1958 bis 31. Dezember 1958 übte ich die ärztliche Tätigkeit in der durch den Tod meines Vaters verwaisten Landpraxis in Hergensweiler aus. Am 1. Januar 1959 kehrte ich als Assistent in die I. Med. Klinik der Universität München zurück, wo ich heute noch tätig bin.



